



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA PARA CONTROLO DA OBESIDADE

Trabalho submetido por

Sara Duarte Caldeira

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Prof.^a Doutora Deolinda Auxtero

Setembro de 2014

DEDICATÓRIA

À minha mãe, por sempre acreditar em mim, pelo apoio incondicional, amizade, motivação e carinho. O meu eterno agradecimento.

AGRADECIMENTOS

“If you want to be successful, it's just this simple. Know what you are doing. Love what you are doing. And believe in what you are doing.”

Will Rogers

Quero agradecer à minha família, em particular à minha mãe, por me terem dado a oportunidade de seguir os meus sonhos. Um enorme obrigada por sempre acreditarem em mim e naquilo que faço e por sempre me encorajarem ao longo deste percurso.

Um especial agradecimento à Prof.^a Doutora Deolinda Auxtero, minha orientadora, por toda a disponibilidade, colaboração, conhecimentos transmitidos e capacidade de estímulo ao longo do desenvolvimento desta monografia.

Com ela aprendi o que é sentir o desejo de querer saber mais, aprender e sempre fazer melhor!

Ao Instituto Superior de Ciências de Saúde Egas Moniz e a todo o seu corpo docente e não docente, por me ter acolhido ao longo destes 5 anos. Um obrigada pela forma amável, aberta e atenciosa com que fui recebida nas respectivas instalações. A todos os outros professores que estiveram envolvidos na parte lectiva deste mestrado, pelos seus ensinamentos, e por todo o auxílio e compreensão, o meu muito obrigada.

Não posso deixar de agradecer a toda a equipa da Farmácia Central, por me ter acolhido e apoiado ao longo do meu estágio curricular. A todos agradeço o tempo prescindido, a sabedoria, os ensinamentos constantes e sentido de humor sempre presentes. Foi um orgulho ter feito parte desta equipa.

Aos Serviços Farmacêuticos do Hospital Garcia de Orta. Aos colegas estagiários que comigo partilharam este local, obrigada pelas gargalhadas que partilhámos e pela grande entre-ajuda.

Por fim, quero deixar o meu profundo agradecimento a duas amigas que caminharam ao meu lado ao longo deste percurso. À Tânia Filipa Carvalho Morais e Ana Beatriz Guerreiro, obrigada pela vossa presença constante, pelo grande apoio quando mais precisei. Agradeço com um carinho muito especial a presença, a partilha, a compreensão e o incentivo fundamentais no meu percurso académico. Sem o vosso apoio incondicional não teria sido possível.

Um bem-haja a todos.

RESUMO

O excesso de peso e a obesidade são definidos como um excessivo acumular de gordura, resultante de um desequilíbrio entre a quantidade de calorias ingeridas e aquelas que são gastas pelo organismo. No entanto, a investigação nesta área veio também esclarecer que a etiologia da obesidade poderá ser mais complexa do que se pensava, estando relacionada com factores metabólicos, genéticos e/ou fisiológicos.

A obesidade é hoje em dia considerada uma doença crónica, que se encontra relacionada com um grande número de outras patologias, como sejam a diabetes tipo 2, doença coronária, hipertensão, apneia de sono e alguns tipos de cancro.

A prevalência desta doença tem sofrido um crescimento ao longo dos últimos anos um pouco por todo o globo. Em 2012, cerca de 15% da população portuguesa era considerada obesa.

Na União Europeia, é comercializado apenas um fármaco indicado para o tratamento da obesidade, o orlistato (Xenical® ou Alli®). Nos Estados Unidos, além do orlistato, foram aprovados recentemente outros três fármacos, o lorcaserin (Belviq®), a combinação fentermina/topiramato (Qsymia®) e a combinação naltrexona/bupropiom (Contrave®).

Esta monografia pretende fornecer uma visão geral do que é a obesidade, as suas causas, patologias associadas e prevalência e ainda descrever os fármacos disponíveis para o tratamento da obesidade, aqueles que foram retirados do mercado ou que os estudos foram abandonados e ainda aqueles que se encontram em desenvolvimento.

Palavras-chave: obesidade; causas; co-morbilidades; farmacoterapia.

ABSTRACT

Overweight and obesity are defined as an excessive fat accumulation, resulting from an imbalance between calories consumed and calories expended by the organism. However, investigations in this area have led to the understanding that the etiology of obesity might be more complex than what we thought, and that it might be related to metabolic, genetic and/or physiological factors.

Obesity is nowadays considered as a chronic disease that is related with a big number of other diseases, such as type 2 diabetes, coronary diseases, hypertension, sleep apnea and some types of cancer.

The prevalence of this disease has been growing all around the globe over the last few years. In 2012, around 15% of the Portuguese population was considered obese.

In the European Union, orlistat (Xenical® or Alli®) is the only drug being sold for the treatment of obesity. In the United States, besides orlistat, two other drugs were recently approved, lorcaserin (Belviq®), the combination phentermine/topiramate (Qsymia®) and the combination naltrexone/bupropion (Contrave®).

This dissertation provides an overview on what is obesity, its causes, related pathologies and its prevalence and also describes the available drugs for the treatment of obesity, the drugs that were withdrawn from the market or the ones which studies were abandoned and also the drugs that are under development.

Key-words: obesity, causes, comorbidities, pharmacotherapy

ÍNDICE GERAL

1. Introdução	13
2. Obesidade – Etiologia	15
2.1 – Causas Genéticas.....	15
3. Morbilidades Associadas à Obesidade	17
4. Prevalência da Obesidade na Europa	20
5. Tratamento Farmacológico para a Obesidade	22
5.1 – Orlistato	23
5.1.1 – Mecanismo de acção	23
5.1.2 – Indicação Terapêutica	24
5.1.3 – Farmacocinética	24
5.1.4 – Efeitos adversos	25
5.1.5 – Interações	26
5.1.6 – Contra-indicações	26
5.1.7 – Eficácia clínica.....	27
5.2 – Sibutramina	28
5.2.1 – Mecanismo de acção	29
5.2.2 – Indicação Terapêutica	31
5.2.3 – Farmacocinética	31
5.2.4 – Efeitos Adversos.....	31
5.2.5 – Contra-indicações	32
5.2.6 – Interações	32
5.2.7 – Eficácia clínica.....	33
5.3 – Rimonabant	34
5.3.1 – Mecanismo de acção	36
5.2.2 – Efeitos adversos	38
5.4 – Fentermina + Topiramato.....	39
5.4.1 – Indicações terapêuticas	40

5.4.2 – Mecanismo de acção	40
5.4.3 – Farmacocinética	40
5.4.4 – Eficácia Clínica.....	41
5.4.5 – Efeitos adversos	43
5.4.6 – Contra-indicações	44
5.5 – Lorcaserin.....	44
5.5.1 – Indicação terapêutica	44
5.5.2 – Mecanismo de acção	45
5.5.3 – Farmacocinética	46
5.5.4 – Eficácia Clínica.....	47
5.5.5 – Efeitos adversos	49
5.5.6 – Interacções	50
5.5.7 – Contra-indicações	50
5.6 – Naltrexona + Bupropiom.....	50
5.6.1 – Indicação terapêutica	51
5.6.2 – Mecanismo de acção	51
5.6.3 – Farmacocinética	53
5.6.4 – Eficácia Clínica.....	54
5.6.5 – Efeitos adversos	56
5.6.6 – Interacções	57
5.6.7 – Contra-indicações	57
5.7 – Bupropiom + Zonisamida.....	57
5.7.1 – Mecanismo de acção	58

5.7.2 – Eficácia Clínica	58
5.7.3 – Efeitos adversos	60
5.8 – Outros fármacos em estudo.....	60
5.8.1 – Tesofensina	60
5.8.2 – Análogos do GLP-1.....	61
5.8.3 – Cetilistato	63
5.8.4 – Pramlintide + Metreleptina	66
5.8.5 – Ligandos do Neuropeptido Y	68
5.8.6 – Outros fármacos em fases precoces de desenvolvimento...	70
5.8.6.1 – RM-493	70
5.8.6.2 – Beloranib	70
5.8.6.3 – Potenciais alvos terapêuticos.....	72
5.9 –Fármacos usados off-label.....	74
6. Conclusão	75
7.Bibliografia.....	76

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Prevalência da obesidade na Europa.....	20
Figura 2 - Estrutura química do orlistato.....	23
Figura 3 - Resultados do estudo XENDOS. Perda de peso durante 4 anos de tratamento com orlistato e mudanças no estilo de vida ou placebo e mudanças no estilo de vida em pacientes obesos	27
Figura 4 - Estruturas químicas da sibutramina e seus metabolitos hepáticos activos. ...	28
Figura 5 - Mecanismo de acção do fármaco sibutramina.....	29
Figura 6 - Percentagem de redução de peso em mulheres tratadas apenas com sibutramina (Grupo 1), sibutramina e mudanças comportamentais (Grupo 2) e sibutramina, mudanças comportamentais e restrição calórica (Grupo 3).....	30
Figura 7 - Localização dos receptores CB1 e CB2 no organismo.....	35
Figura 8 - Papel dos componentes centrais e periféricos do sistema endocanabinóide na regulação da ingestão de alimentos e metabolismo periférico	37
Figura 9 - Comparação da eficácia do rimonabant <i>versus</i> placebo na perda de peso corporal.....	38
Figura 10 - Percentagem de peso perdido com placebo, fentermina/topiramato 3.75/23 e fentermina/topiramato 15/92 no estudo EQUIP.	41
Figura 11 - Percentagem de peso perdido com placebo, fentermina/topiramato 7.5/46 e fentermina/topiramato 15/92 no estudo CONQUER. (Gadde et al., 2011).....	42
Figura 12 - Efeitos do Lorcaserin <i>versus</i> placebo na perda de peso corporal a 1 ano....	47
Figura 13 - Efeitos do Lorcaserin b.i.d ou q.d <i>versus</i> placebo na perda de peso corporal a 1 ano em doentes com Diabetes Mellitus tipo 2.	49
Figura 14 - Mecanismo de acção de naltrexona/bupropiom sobre os neurónios de pró-opiomelanocortina no hipotálamo.	52
Figura 15 - Mudanças no peso corporal observadas nos três grupos em estudo no ensaio COR-I (naltrexona/bupropiom).	54
Figura 16 - Comparação da perda de peso (%) com naltrexona 32 mg/bupropiom 360 mg (NB32) nos estudos COR I e COR II.	55
Figura 17 - Mudanças no peso corporal, ao longo de 12 semanas, em mulheres obesas que receberam Zonisamida (monoterapia) ou a combinação Bupropiom/Zonisamida. 59	
Figura 18 - Estruturas da GLP-1 nativa e seus análogos.....	62

Figura 19 - Perfil de perda de peso média com cetilistato (60, 120 ou 240 mg) face a placebo durante a extensão do estudo (12 semanas).	64
Figura 20 - Perfil de perda de peso média com cetilistato (40, 80 ou 120 mg) face a placebo e orlistato (120 mg) durante a extensão do estudo (12 semanas).....	65
Figura 21 - Desenho de um dos estudos que visou estudar a eficácia e segurança do velneperit, um antagonista dos receptores Y5 no NPY.	69

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da obesidade no adulto em função do IMC e risco de comorbilidades.	13
Tabela 2 - Riscos relativos (RR) de doenças associadas à obesidade	18
Tabela 3 - Frequência de medição da pressão arterial e batimento cardíaco sugeridos pela literatura durante o tratamento com sibutramina.	33
Tabela 4 - Percentagem de peso perdido com fentermina/topiramato em função da dose e diferentes estudos conduzidos.	43
Tabela 5 - Perfil Farmacocinético do Lorcaserin.	46
Tabela 6 - Perfil Farmacocinético do Contrave® (Naltrexona LC/Bupropiom LC).....	53
Tabela 7 - Resultados do ensaio de fase IIb para o fármaco Empatic® (Bupropiom/Zonisamida)	59
Tabela 8 - Resultados de um ensaio de fase 2 para a combinação pramlintide/metreleptina,.....	67
Tabela 9 - Mecanismo de acção dos inibidores da MetAP2 e seu impacto na obesidade.	71
Tabela 10 - Fármacos contra a obesidade que se encontram em investigação ou desenvolvimento.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AUC – Área sob a curva

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CHMP – Comité de Medicamentos para Uso Humano

DGS – Direcção Geral de Saúde

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

EMA - Agência Europeia do Medicamento

iMAO – Inibidores da Monoamina Oxidase

IMC - Índice de Massa Corporal

INR – Índice Internacional Normalizado

ISRS – Inibidores Selectivos da Receptação da Serotonina

ISRSN - Inibidores Selectivos da Receptação da Serotonina e Noradrenalina

LCD – Dieta de baixas calorias (950 kcal/dia)

OMS – Organização Mundial de Saúde

RCD – Dieta de calorias reduzidas (800 kcal/dia)

SM – Síndrome Metabólica

SNC – Sistema Nervoso Central

(U.S) F.D.A – United States Food and Drug Administration

1. Introdução

A obesidade ou excesso de peso são definidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a acumulação excessiva de gordura, resultante de um aporte de calorias superior às gastas pelo organismo (Marques-Lopes, Marti, & Mart, 2004). O estilo de vida sedentário em que a nossa sociedade se encontra, combinado com uma dieta hipercalórica e excesso de álcool, contribui significativamente para o aumento de peso e desenvolvimento de patologias associadas.

A forma mais comum para determinar o excesso de peso é o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), que resulta do quociente entre o peso em quilogramas e o quadrado da altura em metros ($\text{peso}/\text{altura}^2$) (Ferreira, 2008; Khan, 2004).

O cálculo do IMC para um indivíduo adulto, permite-nos então afirmar, de uma forma relativamente simples, se este se encontra, ou não, dentro do intervalo do peso normal para a sua altura. A OMS recomenda uma classificação de acordo com o intervalo de IMC e risco de comorbilidades como enunciado na Tabela 1.

Tabela 1 - Classificação da obesidade no adulto em função do IMC e risco de comorbilidades.

Classificação	IMC (kg/m^2)	Risco de Comorbilidades
Baixo Peso	<18,5	Baixo
Peso Normal	18,5-24,9	Médio
Excesso de Peso	25-29,9	Aumentado
Obesidade Classe I	30,0-34,9	Moderado
Obesidade Classe II	35-39,9	Grave
Obesidade Classe III	> 40	Muito Grave

Adaptado de: Programa Nacional de Combate à Obesidade. (2005) Lisboa: Direcção Geral de Saúde.

O cálculo do IMC é, de facto, aplicável na maior parte dos casos, no entanto, para grupos mais restritos como atletas de alta competição ou em patologias com acumulação de fluidos ou edemas, em que o peso elevado não se deve directamente ao excesso de gordura, devem-se combinar outros métodos (Racette, Deusinger, Robert, & Deusinger, 2003). Outro método susceptível de ser utilizado é a bioimpedância, uma

avaliação muito útil que permite estimar a composição corporal, como a percentagem de massa gorda ou massa muscular (Racette et al., 2003).

A medição do perímetro abdominal é também um método bastante útil que pode ser utilizado isoladamente ou combinado com o cálculo do IMC. Este método permite prever o risco metabólico, ou seja, a possibilidade de se desenvolverem problemas de saúde associados à obesidade, já que este parâmetro se encontra intimamente relacionado com a quantidade de gordura abdominal (Khan, 2004; Racette et al., 2003).

A obesidade, particularmente a abdominal, em conjunto com outras doenças, constituem a Síndrome Metabólica (SM) que é definida como um conjunto de factores de risco para o desenvolvimento de doenças do foro cardiovascular e uma maior taxa de morbilidade/mortalidade (Fiuza, Cortez-Dias, Martins, & Belo, 2008; A. M. Sharma, 2003). Sendo assim, é pertinente afirmar que o tratamento e controlo da obesidade são medidas de extrema importância e urgência, não só para uma melhoria individual do estado de saúde, mas também para o controlo de custos nesta área (Campolargo, 2008).

Vários autores referem, que para um eficaz controlo e prevenção da obesidade é importante, além do tratamento farmacológico, que sejam introduzidas mudanças comportamentais e no estilo de vida, como um plano alimentar de redução calórica e a prática de actividade física, as quais são importantes ressaltar mas que não se enquadram no objectivo desta pesquisa (Campolargo, 2008; Haslam & James, 2005; Mancini & Halpern, 2002).

2. Obesidade – Etiologia

A obesidade apresenta-se actualmente como um grave problema de saúde pública. Segundo números da OMS, actualizados em 2013, o número de casos de obesidade a nível mundial duplicou desde a década de 80 e, em 2008, cerca de 1.4 biliões de adultos apresentavam excesso de peso, 11% dos quais eram obesos. Mais preocupante ainda, é o facto de em 2011, mais de 40 milhões de crianças com menos de 5 anos mostrarem um peso superior ao recomendado (“Obesity,” 2013).

Esta taxa de crescimento representa uma pandemia que necessita de uma urgente atenção devido ao seu potencial sobre a morbilidade, mortalidade e economia.

Perante os números apresentados, torna-se imprescindível conhecer e compreender a etiologia e consequências desta doença.

O grande aumento do número de casos de obesidade que se tem verificado ao longo dos últimos anos é apontado por alguns autores como consequência de factores ambientais ou comportamentais, como sejam os maus hábitos alimentares e diminuição da prática de exercício físico (Khan, 2004; Racette et al., 2003; The Lancet, 2006). No entanto, a literatura também cita outros factores mais complexos que podem ser referidos como etiológicos para a obesidade, destacando os factores genéticos (Marques-Lopes et al., 2004; Nammi, Koka, Chinnala, & Boini, 2004).

2.1 – Causas Genéticas

No que diz respeito à componente genética da obesidade, muitos estudos têm vindo a elucidar sobre a sua importância. Um estudo publicado por Zhanget al. (1994) identificou uma mutação no gene *ob* em ratos que posteriormente desenvolviam diabetes tipo 2, obesidade severa e hiperfagia, algo que os autores descreveram como “uma síndrome semelhante à obesidade mórbida em humanos” (Zhang et al., 1994).

O gene *ob* codifica para a leptina, uma hormona produzida no tecido adiposo branco e castanho, estômago e placenta e cujos receptores se encontram predominantemente concentrados no hipotálamo (Ferreira, 2008; Nammi et al., 2004). Esta hormona, além de outras funções fisiológicas, actua a nível do sistema nervoso central (SNC) reduzindo o apetite e promovendo o gasto energético

Ainda relativamente a esta mesma hormona, outro estudo conduzido em humanos por Considine et al. (1996) veio concluir que os indivíduos obesos apresentavam níveis médios de leptina superiores (31,3 ng/mL) aos indivíduos de peso normal (7,5 ng/mL) incluídos no estudo, o que pode ser explicado pela maior percentagem de tecido adiposo que os primeiros apresentavam. Perante estes resultados, os investigadores levantaram a questão: se a leptina humana e dos roedores têm as mesmas funções, então níveis superiores desta hormona deveriam resultar numa perda de peso (Considine et al., 1996). Não obstante, é conhecido o facto dos receptores de leptina apresentarem uma menor sensibilidade para esta hormona na maioria dos indivíduos obesos. Assim, estes indivíduos podem considerar-se "resistentes à leptina", a exemplo do que se conhece para a insulina na diabetes tipo 2 (Friedman, 2009; Könner & Brüning, 2012; Myers, Leibel, Seeley, & Schwartz, 2010).

Na literatura também é possível encontrar outros estudos que comprovam que existe, de facto, uma componente hereditária na obesidade. Howorth, Plomin, Carnell & Wardle (2008) concluíram no seu estudo que o IMC e obesidade apresentavam uma forte componente hereditária, embora também influenciados em menor extensão por factores ambientais (Haworth, Plomin, Carnell, & Wardle, 2008). Esta forte componente hereditária veio também ser apoiada por um estudo conduzido em adultos adoptados, que revelou uma forte correlação entre o seu IMC e o dos seus pais biológicos. Ao invés, esta relação não se observou com os pais adoptivos (Racette et al., 2003; Stunkar et al., 1986).

Os estudos previamente apresentados permitem-nos então compreender que a etiologia da obesidade é complexa, e resulta de muito mais do que o balanço alterado entre a energia despendida e calorias ingeridas.

3. Morbilidades Associadas à Obesidade

A obesidade encontra-se associada a uma série de potenciais doenças que diminuem significativamente a qualidade e extensão de vida dos indivíduos obesos. O possível efeito da obesidade sobre a esperança de vida e morte prematura foi descrito por Peeters *et al*, num estudo que veio a concluir que a obesidade reduz a esperança de vida em cerca de 7 anos em mulheres não fumadoras de 40 anos e 5 anos para homens não fumadores (Haslam & James, 2005; Peeters et al., 2003). Segundo a Direcção Geral de Saúde (DGS) “depois do tabagismo, a obesidade é considerada a 2^a causa de morte passível de prevenção”(Direcção Geral de Saúde, 2005).

Esta doença crónica está relacionada com uma série de patologias que podem afectar diferentes sistemas. No que diz respeito ao sistema cardiovascular, existe um risco aumentado para hipertensão arterial, doenças coronárias, trombose venosa profunda, angina de peito, enfarte agudo do miocárdio (EAM) e acidente vascular cerebral (AVC) (Bray, 2004; Direcção Geral de Saúde, 2007; Nammi et al., 2004; “Obesity,” 2013; A. M. Sharma, 2003).

A nível do SNC, os doentes obesos apresentam-se muitas vezes depressivos, com falta de auto-estima, em consequência do estigma social e padrões estéticos que se impõem na nossa sociedade (Direcção Geral de Saúde, 2007; Dong, Sanchez, & Price, 2004; Haslam & James, 2005; Simon et al., 2008).

A produção de colesterol encontra-se linearmente relacionada com a quantidade de massa gorda, assim, por cada quilograma extra de massa gorda são produzidos 20 mg de colesterol. Devido a esta sobrecarga biliar, a litíase apresenta-se como a principal doença gastrointestinal em indivíduos obesos (Bray, 2004; Direcção Geral de Saúde, 2007). Nas mulheres, o risco para desenvolvimento de alterações da função biliar e litíase é cerca de 3 vezes maior para um IMC ≥ 32 kg/m², e 7 vezes superior para um IMC de 45 kg/m² (Haslam & James, 2005).

No que se refere ao sistema respiratório, um aumento do volume de tecido adiposo a nível do pescoço e abdómen, pela acção compressiva causada sobre o diafragma, pulmões e caixa torácica, pode induzir falhas respiratórias, particularmente durante o sono, resultando em apneia (Costa, Barbalho, Miguel, Forti, & Azevedo, 2008; Haslam & James, 2005; Nammi et al., 2004). Os indivíduos obesos apresentam também um maior risco para pneumonia por aspiração, tromboembolismo pulmonar e insuficiência respiratória (Koenig, 2001).

A nível oncológico, o risco para desenvolvimento de certos tipos de cancro é diferente consoante o sexo. A obesidade do sexo feminino está associada a uma maior incidência de cancros do endométrio, ovário, mama (particularmente pós menopausa) e vesícula biliar, enquanto que no sexo masculino, se verifica uma maior mortalidade por cancros do cólon, recto e próstata (Bray, 2004; Nammi et al., 2004).

A obesidade associa-se também ao risco de desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2 e dislipidémias, particularmente se a maior percentagem de tecido adiposo se localizar a nível visceral (Direcção Geral de Saúde, 2005; Eckel et al., 2011; Nammi et al., 2004; Rahilly, 1997; Wannamethee & Shaper, 1999).

Nos doentes obesos é também muito frequente o desenvolvimento de osteoartroses e osteoartrites a nível dos joelhos e tornozelos, assim como problemas dermatológicos como a acantose nigricans, que se manifesta pela hiperpigmentação e hiperqueratose das pregas da pele (Bray, 2004; Haslam & James, 2005; Nammi et al., 2004).

As demais doenças associadas à obesidade encontram-se descritas na Tabela 2 de acordo com o seu risco relativo.

Tabela 2 - Riscos relativos (RR) de doenças associadas à obesidade

Aumento		
<i>Grande</i> (RR > 3 vezes)	<i>Moderado</i> (RR 2-3 vezes)	<i>Ligeiro</i> (RR 1-2 vezes)
Diabetes tipo 2	Doença coronária	Cancro
Doença vesicular	Hipertensão	Síndrome ovário poliquístico
Dislipidémia	Osteoartrose (joelho)	Alterações nas hormonas de produção e diminuição da fertilidade
Insulinoresistência	Hiperuricémia e Gota	Dor lombar
Dispneia	-	Risco anestésico
Apneia do sono	-	Malformações fetais associadas à obesidade materna

Adaptado de: Direcção Geral de Saúde. (2005). *Programa Nacional de Combate à Obesidade. Notas Históricas*.

Além das diversas patologias a que está associada, a obesidade está ainda relacionada com uma série de sintomas diários e desconfortáveis apenas relacionados com o excesso de peso, como o cansaço fácil, sudorese excessiva e ainda dores musculares e nas articulações (Direcção Geral de Saúde, 2007).

4. Prevalência da Obesidade na Europa

A prevalência da obesidade na Europa tem apresentado alguma variação ao longo dos últimos anos, tornando-se uma epidemia em crescimento, afectando actualmente cerca de 17% da população europeia (OECD, 2012). A prevalência da obesidade na população adulta dos diferentes países europeus encontra-se demonstrada na Figura 1.

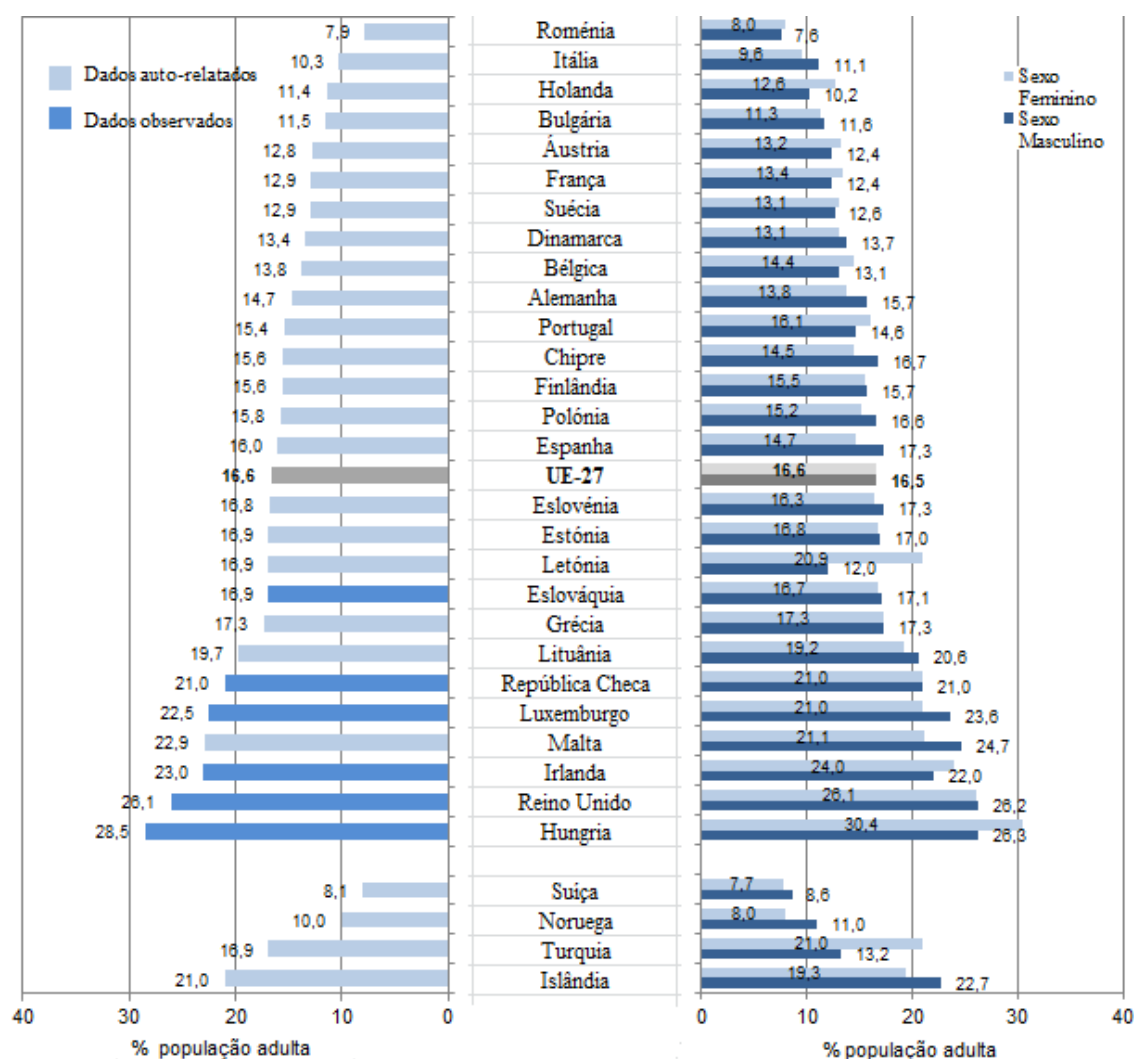


Figura 1 - Prevalência da obesidade na Europa.

Retirado de: OECD. (2012). Overweight and obesity among adults. In *Health at a Glance: Europe 2012*. OECD Publishing. doi:10.1787/9789264183896-26-en

No que respeita a população portuguesa, a prevalência da obesidade apresenta maiores índices em indivíduos com menor escolaridade e em classes sociais menos favorecidas. Verificam-se também algumas diferenças a nível regional, realçando-se Setúbal e Alentejo com uma maior prevalência de obesidade (Direcção Geral de Saúde, 2005).

Portugal apresenta ainda uma prevalência preocupante de excesso de peso em crianças com idade compreendida entre os 7 e os 9 anos, estimando-se que esta se situe em cerca de 32%, das quais 11% são crianças obesas (Direcção Geral de Saúde, 2005, 2007). Um estudo conduzido em 2651 crianças portuguesas entre os 6 e os 10 anos indicou uma prevalência da obesidade de 4.4% e 6.5% para rapazes e raparigas, respectivamente. O mesmo estudo aponta ainda que “as crianças portuguesas têm uma maior prevalência de obesidade e excesso de peso, quando comparadas com países europeus e americanos” (Silva et al., 2008).

5. Tratamento Farmacológico para a Obesidade

Apesar do número de casos de obesidade e custos associados continuarem a aumentar, verifica-se que os fármacos disponíveis são ainda limitados, possivelmente pelos fracos resultados que estes apresentam em termos de eficácia e segurança (A. G. Powell, Apovian, & Aronne, 2011). Algumas das actuais estratégias para o controlo do excesso de peso/obesidade prendem-se com mudanças comportamentais, relacionadas com a dieta e exercício físico, que podem demonstrar algum sucesso, mas no entanto, são difíceis de manter para a maior percentagem dos indivíduos (Campolargo, 2008; National Heart Lung and Blood Institute, 1998; A. G. Powell et al., 2011).

Ao contrário do que se possa pensar, o objectivo definido pelos médicos para estes doentes não passa pelo alcance do peso ideal, mas sim pela perda de 5-10% do peso total, o que se provou suficiente para uma redução significativa dos riscos de saúde associados (Halford, 2006; Padwal & Majumdar, 2007; A. G. Powell et al., 2011).

A terapêutica farmacológica é aconselhada especialmente em doentes cujas mudanças comportamentais se apresentaram ineficazes ou insuficientes (Campolargo, 2008; Padwal & Majumdar, 2007). Segundo a recomendação do *National Heart, Lung and Blood Institute*, o início da farmacoterapia deve fazer-se em indivíduos com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $IMC \text{ } 27\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$ e uma comorbilidade *major* associada (como hipertensão ou diabetes, por exemplo) (National Heart Lung and Blood Institute, 1998; Padwal & Majumdar, 2007).

Em Portugal, as alternativas terapêuticas para os doentes obesos tornaram-se ainda mais limitadas com a retirada do mercado de fármacos como a sibutramina e o rimonabant, devido aos efeitos secundários apresentados a nível cardíaco e no sistema nervoso, respectivamente. Desde 2011, apenas o orlistato (Xenical®) se encontra aprovado para o tratamento farmacológico da obesidade no mercado europeu (Li & Cheung, 2011).

5. 1. ORLISTATO (XENICAL®, ALLI®)

O orlistato é um derivado sintético parcialmente hidrolisado de um inibidor das lipases (tetrahidrolipstatina) produzido pelo fungo *Streptomyces toxytincini* (Halford, 2006).

Primariamente comercializado pela Roche Pharmaceutical Company no Reino Unido no final de 1998 e aprovado pela FDA em 1999, em conjugação com mudanças no estilo de vida e alimentação, é o único fármaco disponível para o tratamento farmacológico a longo prazo da obesidade e cuja estrutura química se encontra apresentada na Figura 2 (Al-Suwailem, Al-Tamimi, Al-Omar, & Al-Suhibani, 2006; Kang & Park, 2012). Este fármaco encontra-se comercializado, na União Europeia e nos EUA, em duas diferentes doses: 120 mg (Xenical®), um medicamento sujeito a receita médica e 60 mg (Alli®), que se encontra classificado como medicamento não sujeito a receita médica (European Medicines Agency, 2012; Pray, 2007; Yanovski & Yanovski, 2014)

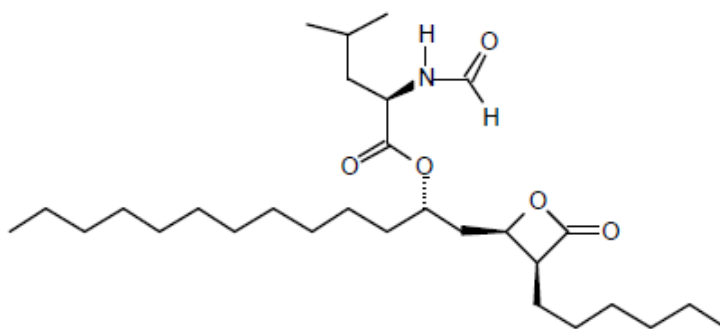


Figura 2 - Estrutura química do orlistato.

Retirado de: Al-Suwailem, A. K., Al-Tamimi, A. S., Al-Omar, M. A., & Al-Suhibani, M. S. (2006). Safety and Mechanism of Action of Orlistat (Tetrahydrolipstatin) as the First Local Antiobesity Drug. *Journal of Applied Sciences Research*, 2(4), 205–208. Disponível em <http://repository.ksu.edu.sa/jspui/handle/123456789/2280>

5.1.1 - Mecanismo de Acção

Este fármaco actua pela inibição das lipases gástricas e pancreáticas no lúmen do estômago e intestino delgado, formando uma ligação covalente com o local activo da serina destas enzimas, impedindo assim a hidrólise dos triglicéridos em ácidos gordos livres (absorvíveis) e monoglicéridos, reduzindo em 30% a absorção das gorduras dietéticas (Halford, 2006; Hauptman, Jeunet, & Hartmann, 1992; Kang & Park, 2012; Li & Cheung, 2011; A. G. Powell et al., 2011).

5.1.2 - Indicação Terapêutica

Actualmente, este fármaco encontra-se indicado para o tratamento de indivíduos obesos ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) ou doentes com excesso de peso e factores de risco associados (Ballinger, 2000; O'Meara, Riemsma, Shirran, Mather, & ter Riet, 2001). A dose recomendada para indivíduos adultos é de 120 mg três vezes ao dia (*t.i.d*), devendo ser administrada com água imediatamente antes, durante ou até uma hora após as refeições principais (Infarmed, 2013; Padwal & Majumdar, 2007). É ainda de salientar que se a refeição em que o doente define tomar este medicamento for suprimida ou não contiver gordura, então a dose do fármaco deve ser omitida (Wrigley, 2010).

5.1.3 – Farmacocinética

No que se refere às suas propriedades farmacocinéticas, este fármaco apresenta uma mínima absorção sistémica e efeito de primeira passagem, o que se traduz numa biodisponibilidade de cerca de 1% (Halford, 2006; Padwal & Majumdar, 2007).

Um estudo efectuado em doentes obesos indicou que da mínima fracção da dose absorvida resultavam 2 metabolitos (M1 e M3), que contribuíam em cerca de 42% para a concentração plasmática total (Zhi et al., 1996). M1 e M3, em comparação com o fármaco apresentam, respectivamente, uma actividade inibitória das lipases cerca de 1000 e 2500 vezes inferior, considerando-se então que estes não apresentam actividade farmacológica. A semi-vida destes metabolitos é de 2 horas para M1 e 3 horas para M3 (Al-Suwailem et al., 2006; Wrigley, 2010).

A principal via de eliminação do orlistato é fecal (96-97%) e em grande parte o fármaco encontra-se na forma não metabolizada. A excreção renal contribui apenas com menos de 2%. Estudos indicaram que após a ingestão de 360 mg de orlistato radioactivo, apenas 1% foi encontrado na urina em comparação com os 96% encontrados nas fezes nos 4 dias posteriores à ingestão do fármaco (83% dos quais se encontram inalterados) (Al-Suwailem et al., 2006; Padwal & Majumdar, 2007).

O tempo necessário para a eliminação completa do fármaco pelas duas vias anteriormente mencionados é de 3 a 5 dias. É ainda de referir que tanto o fármaco como ambos os seus metabolitos apresentam excreção biliar (Wrigley, 2010).

5.1.4 – Efeitos Adversos

Devido ao mínimo grau de absorção deste fármaco, não são esperados efeitos adversos sistémicos, sendo estes maioritariamente de natureza gastrointestinal (Kang & Park, 2012; Padwal & Majumdar, 2007; Rucker, Padwal, Li, Curioni, & Lau, 2007).

Numa meta-análise conduzida por Rucker, Padwal, Li, Curioni e Lau (2007) verificou-se que 15-30% dos doentes a receber este fármaco apresentavam sintomas como esteatorreia, mancha oleosa rectal e sensação de urgência em defecar em comparação com os 2-7% dos doentes que receberam placebo. (Padwal & Majumdar, 2007; Rucker et al., 2007). Foi também observado que cerca de 7% dos doentes tratados com orlistato apresentavam incontinência fecal face a cerca de 1% dos doentes que se encontravam sob a acção do placebo (Padwal & Majumdar, 2007). Na literatura também são reportados outros efeitos adversos como diarreia, flatulência, distensão abdominal e dispepsia (Kang & Park, 2012; Li & Cheung, 2011).

Estes efeitos adversos encontram-se relacionados com a presença de gordura não absorvível no intestino e tendem a reduzir com a duração da terapêutica e com a redução do consumo de gorduras (Beyea, Garg, & Weir, 2012; Kang & Park, 2012).

Entidades como a U.S FDA e a EMA desencadearam revisões de segurança após relato de várias situações de dano hepático grave, no entanto, o Infarmed informou no ano de 2012 que a relação benefício-risco se mantém positiva e que não seriam necessárias alterações às condições de utilização deste fármaco, alertando no entanto, para a suspensão da toma deste medicamento caso se verifiquem sintomas sugestivos de doença hepática (Infarmed, 2012).

O tratamento com orlistato parece estar relacionado com a diminuição da absorção das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) (Torgerson, Hauptman, Boldrin, & Sjöström, 2004). Embora a sua concentração se mantenha dentro de níveis normais, recomenda-se que os doentes a efectuarem esta terapêutica sigam um regime nutricional adequado (rico em frutas e vegetais), podendo também ser pertinente a adição de um suplemento vitamínico. (Drew, Dixon, & Dixon, 2007; Halford, 2006; Li & Cheung, 2011; Padwal & Majumdar, 2007).

5.1.5 - Interações

Relativamente a interações medicamentosas reportadas para este fármaco, foi demonstrado que a administração concomitante com amiodarona resulta numa ligeira diminuição da absorção deste último, pelo que se justifica uma monitorização clínica mais frequente (Zhi, Moore, Kanitra, & Mulligan, 2003). A mesma situação foi descrita para a toma concomitante de orlistato e ciclosporina, onde se verificou a diminuição da absorção deste último. Como consequência, poderá ocorrer uma diminuição do seu efeito imunossupressor, pelo que a administração concomitante de ciclosporina e orlistato não é recomendada (Zhi, Moore, Kanitra, & Mulligan, 2002).

Como já foi referido, a absorção de vitamina K encontra-se ligeiramente diminuída, o que pode potenciar o efeito dos anticoagulantes orais. Por isso, doentes a efectuar terapêutica anticoagulante como a varfarina, devem monitorizar os seus valores de INR com maior frequência (MacWalter, Fraser, & Armstrong, 2003).

Para indivíduos a fazerem terapêutica com orlistato é também desaconselhada a toma concomitante de acarbose, por falta de estudos de interação farmacocinética. É também necessária alguma precaução para com doentes com diagnóstico de hipotireoidismo, já que, embora não haja estudos que o comprovem, pode ocorrer a diminuição da absorção dos sais de iodo e levotiroxina. Já para doentes a fazer medicação antiepiléptica, foram reportadas ocorrências de convulsões aquando da toma concomitante com orlistato. Não podendo ser excluída a existência de uma relação causal, aconselha-se que estes doentes se mantenham monitorizados em relação à frequência e seriedade das suas convulsões (“Resumo das Características do Medicamento Xenical®,” s.d.).

Foi publicado em 1996 um estudo que comprovou a ausência de interações entre os contraceptivos orais e o orlistato, no entanto, na ocorrência de uma diarreia grave, recomenda-se a utilização de um método contraceptivo adicional (Hartmann, Güzelhan, Zuiderwijk, & Odink, 1996).

5.1.6 – Contra-Indicações

Por falta de estudos nesta população, o orlistato só deve ser prescrito a mulheres grávidas com precaução. O fármaco está ainda contra-indicado no caso de aleitamento, hipersensibilidade ao fármaco ou algum dos excipientes, síndrome de má absorção crónica e colestase (Al-Suwailem et al., 2006; O’Meara et al., 2001).

5.1.7 – Eficácia Clínica

A eficácia deste fármaco na redução de peso corporal e na prevenção de comorbilidades associadas foi demonstrada em vários estudos. Os dados recolhidos num ensaio clínico randomizado efectuado em cerca de 3300 doentes obesos com a duração de 4 anos (XENDOS) demonstrou que, associando alterações no estilo de vida (dieta hipocalórica e exercício físico) e terapêutica com orlistato (120 mg, *t.i.d*), o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 é reduzido em 37.3% (Torgerson et al., 2004). O estudo XENDOS permitiu também comparar o grupo placebo e intervenção no que concerne ao peso perdido no decorrer do estudo. Indivíduos sujeitos à terapêutica com orlistato apresentaram uma redução de peso, em média, de 2.7 kg (Padwal & Majumdar, 2007; Torgerson et al., 2004). No primeiro ano do estudo, observou-se a maior percentagem de perda de peso (10.6 kg para o grupo de intervenção vs 6.2 kg para o controlo), e os resultados continuam favoráveis para o grupo que recebeu orlistato no fim dos 4 anos de estudo (5.8 kg perdidos vs 3.0 kg no grupo placebo). Os dados deste estudo encontram-se representados graficamente na Figura 3.

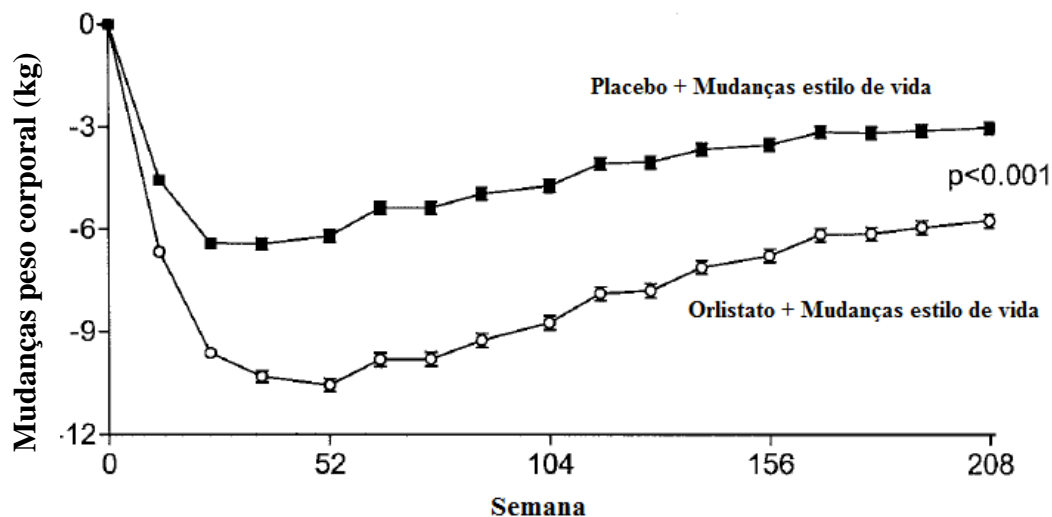


Figura 3 - Resultados do estudo XENDOS. Perda de peso durante 4 anos de tratamento com orlistato e mudanças no estilo de vida ou placebo e mudanças no estilo de vida em pacientes obesos

Retirado de : Torgerson, J. S., Hauptman, J., Boldrin, M. N., & Sjöström, L. (2004). XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. *Diabetes Care*, 27(1), 155–161. doi:doi: 10.2337/diacare.27.1.155

Dados de um ensaio clínico a 2 anos com orlistato e dieta hipocalórica demonstraram também que a perda de peso, no primeiro ano, dos indivíduos pertencentes ao grupo intervenção era superior aos que recebiam placebo e ainda que no primeiro grupo o ganho de peso no ano 2 era inferior ao grupo placebo (Rössner, Sjöström, Noack, Meinders, & Nosedá, 2000). No mesmo estudo foi também comprovado que o orlistato é um fármaco capaz de diminuir o risco cardiovascular, uma vez que os níveis de LDL, colesterol total, razão LDL/HDL e pressão arterial diastólica foram reduzidos para o grupo a receber o fármaco (Rössner et al., 2000).

Em suma, é possível encontrar-se bastantes dados que comprovem que o orlistato é um fármaco capaz de proporcionar uma moderada, embora eficaz perda de peso a longo prazo em adultos obesos. Embora apenas a perda de peso superior a 5% seja considerada clinicamente relevante, importa considerar o benefício de pequenas perdas de peso em indivíduos com outras comorbilidades (Drew et al., 2007).

5.2. SIBUTRAMINA (REDUCTIL®, MERIDIA®)

A sibutramina foi primeiramente lançada no mercado americano em 1998, chegando um ano depois ao mercado europeu, na Alemanha (A Astrup & Toubro, 2001). Este fármaco actua a nível do SNC, essencialmente através da acção dos seus dois principais metabolitos hepáticos activos (M1 e M2) (Figura 4) (Day & Bailey, 2002).

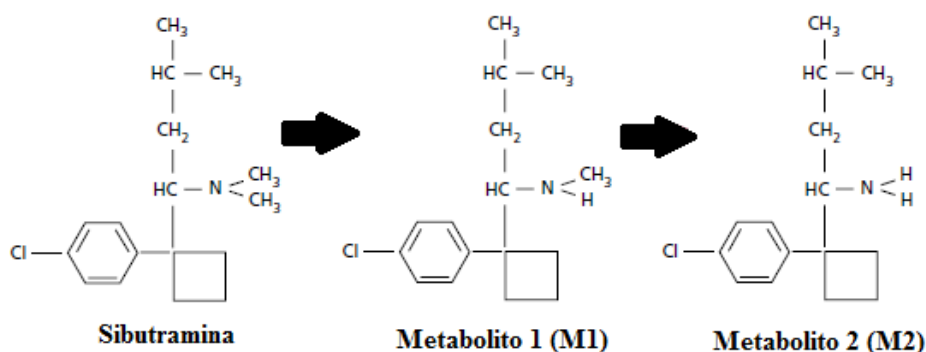


Figura 4 - Estruturas químicas da sibutramina e seus metabolitos hepáticos activos.

Retirado de: Day, C., & Bailey, C. J. (2002). Sibutramine update. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 2(5), 392–397. doi:10.1177/14746514020020050901

5.2.1 – Mecanismo de Acção

A sibutramina é um medicamento anti-obesidade capaz de reduzir o peso corporal por inibição selectiva da receptação de neurotransmissores como a serotonina (5-HT), noradrenalina e, em menor extensão, a dopamina, potenciando o efeito supressor de apetite que estas monoaminas apresentam (Figura 5) (Araújo & Martel, 2012; Williams, 2010). Estudos em ratinhos vieram também associar o efeito indutor da saciedade produzido pela sibutramina com a acção do fármaco nos receptores adrenérgicos $\alpha 1$ e $\beta 1$ e também nos receptores 5-HT_{2a-2c} (Jackson et al., 1997).

Além deste efeito ao nível da saciedade, foi também comprovado que a sibutramina actua a nível da termogénese, aumentando em 3-5% o gasto energético face a placebo, factor que também contribui para a perda de peso (D. L. Hansen, Toubro, Stock, Macdonald, & Astrup, 1998).

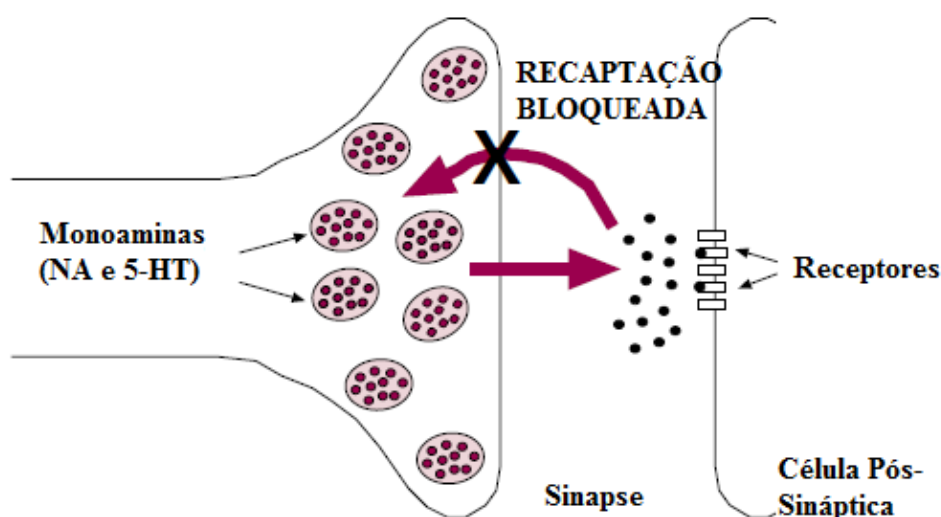


Figura 5 - Mecanismo de acção do fármaco sibutramina.

Retirado de: Day, C., & Bailey, C. J. (2002). Sibutramine update. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 2(5), 392–397. doi:10.1177/14746514020020050901

A utilização deste fármaco deve ser acompanhada de um programa de controlo de peso corporal, com o supervisionamento de um médico, e só deve ser prescrito caso não tenha havido uma perda de peso superior a 5% em três meses com medidas não farmacológicas (dieta, exercício, etc.) (A Astrup & Toubro, 2001; Day & Bailey, 2002).

A importância da adopção de estilos de vidas saudáveis enquanto parte integrante de uma abordagem para a perda de peso foi demonstrada por um estudo que comparou três grupos de doentes do sexo feminino: 1) aqueles apenas sujeitos à

terapêutica com sibutramina; 2) terapêutica com sibutramina + mudanças comportamentais; 3) sibutramina + mudanças comportamentais + restrição calórica (1000 kcal/dia). A perda de peso nos doentes do grupo 3 foi notoriamente superior (Figura 6), o que permitiu concluir que as mudanças comportamentais e restrição calórica melhoram significativamente o tratamento farmacológico da obesidade e a satisfação dos doentes em relação ao mesmo (Wadden, Berkowitz, Sarwer, Prus-Wisniewski, & Steinberg, 2001).

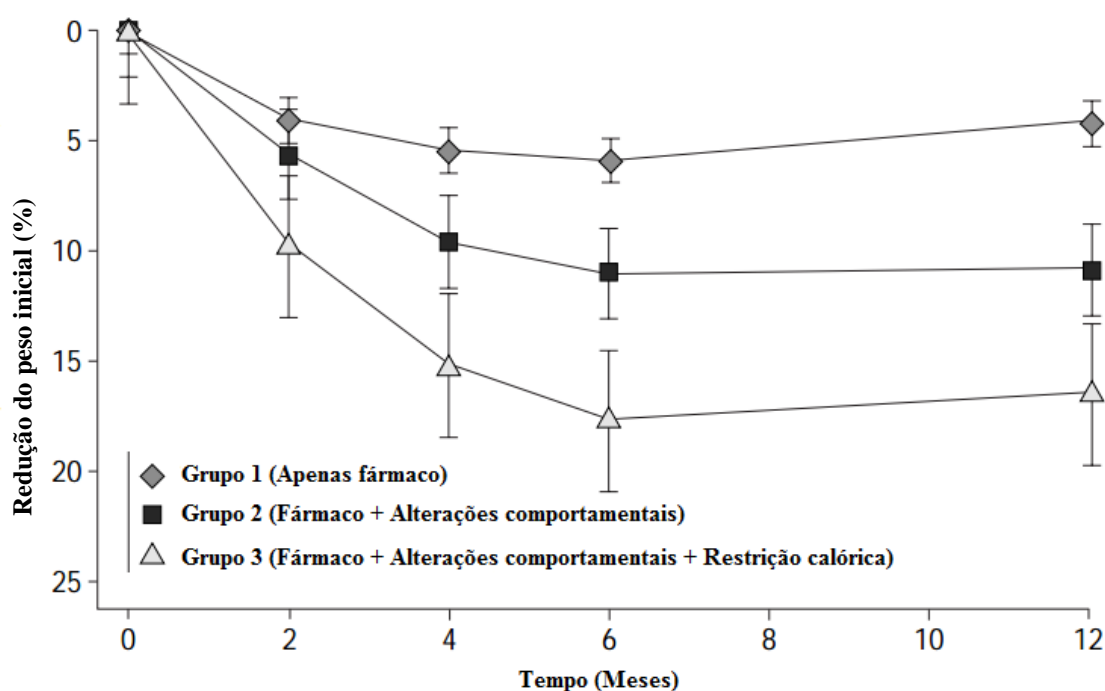


Figura 6 - Percentagem de redução de peso em mulheres tratadas apenas com sibutramina (Grupo 1), sibutramina e mudanças comportamentais (Grupo 2) e sibutramina, mudanças comportamentais e restrição calórica (Grupo 3).

Retirado de: Wadden, T. a., Berkowitz, R. I., Sarwer, D. B., Prus-Wisniewski, R., & Steinberg, C. (2001). Benefits of Lifestyle Modification in the Pharmacologic Treatment of Obesity. *Archives of Internal Medicine*, 161(2), 218. doi:10.1001/archinte.161.2.218

5.2.2 – Indicação Terapêutica

Este fármaco encontra-se indicado para doentes obesos com um IMC ≥ 30 kg/m² ou doentes com excesso de peso (IMC ≥ 27 kg/m²) e que apresentem outras comorbilidades relacionadas com a obesidade (e.g diabetes ou dislipidémias). O tratamento com sibutramina é, em adultos, iniciado com a toma de 10 mg por dia via oral. Se a resposta se mostrar insatisfatória (*i.e* perda inferior a 2 kg após quatro semanas de tratamento), então recomenda-se o aumento da dose para 15 mg diários. Caso este ajuste ainda não se mostre eficaz, então o tratamento deve ser suspenso (Astrup & Toubro, 2001; Pavlik, Fajfrova, Slovacek, & Drahokoupilova, 2013).

5.2.3 - Farmacocinética

No que respeita às propriedades farmacocinéticas desta substância, a sibutramina apresenta uma boa absorção (perto de 75%) a nível do tracto gastrointestinal e um marcado metabolismo de primeira passagem. Este metabolismo ocorre principalmente pela CYP3A4 e, supõe-se, também pela CYP2B6, dando origem a dois metabolitos activos (M1 e M2), que atingem o pico plasmático sensivelmente 3 horas após a administração e apresentam semi-vidas de 14 e 16 horas, respectivamente (Abolfathi et al., 2004; Bae et al., 2008; Day & Bailey, 2002; Padwal & Majumdar, 2007).

A ligação do fármaco às proteínas plasmáticas é de 94%. A principal via de eliminação é a urina e, em menor extensão, as fezes. (Day & Bailey, 2002; Padwal & Majumdar, 2007).

5.2.4 – Efeitos Adversos

Os principais efeitos adversos deste fármaco encontram-se intimamente ligados com a sua acção noradrenérgica e de estimulação do sistema nervoso simpático, relatando-se sintomas como xerostomia, cefaleias, insónias e obstipação (Araújo & Martel, 2012; Kang & Park, 2012; Nisoli & Carruba, 2003; Rucker et al., 2007). A nível do sistema cardiovascular, a sibutramina encontra-se relacionada com um aumento da pressão arterial sistólica (+ 1.7 mmHg) e diastólica (+ 2.4 mmHg) e também a um aumento da frequência cardíaca (+ 4.5 bpm) (Rucker et al., 2007). Com menor frequência encontram-se também relatados efeitos como sudorese e disgeusia. A maioria dos efeitos adversos acima referidos tende a ser mais frequentes e intensos nas

primeiras 4 semanas de tratamento, diminuindo então com o decurso do tratamento (“Resumo das Características do Medicamento Reductil®,” 2006).

5.2.5 – Contra-Indicações

Devido aos seus efeitos no sistema cardiovascular, a sibutramina encontra-se contra-indicada em indivíduos com antecedentes de doença coronária, insuficiência cardíaca, arritmias, doença cerebrovascular ou hipertensão não controlada ($> 145/90$ mmHg). Outras contra-indicações para o seu uso são a hipersensibilidade ao princípio activo ou excipientes, antecedentes de perturbações do comportamento alimentar, glaucoma de ângulo fechado, perturbações psiquiátricas e antecedentes de uso de substâncias ilícitas (A Astrup & Toubro, 2001; Woollorton, 2002).

Para determinados grupos onde não existe informação suficiente acerca do uso da sibutramina, como sendo indivíduos menores de 18 ou com mais de 65 anos, o seu uso também não se encontra recomendado (A Astrup & Toubro, 2001; Woollorton, 2002).

Indivíduos que, presentemente ou nas últimas duas semanas, foram sujeitos a terapêutica com inibidores da monoamina oxidase (iMAO), outros fármacos de acção central para o tratamento de doenças psiquiátricas (ISRS, por exemplo) ou fármacos para o tratamento da enxaqueca (triptanos), devido a um maior risco de desenvolvimento da síndrome de serotonina, estão contra-indicados para a toma de sibutramina (Woollorton, 2002).

5.2.6 - Interações

Uma das potenciais interações, prende-se com a utilização concomitante de sibutramina e fármacos que também aumentem a concentração de serotonina (inibidores selectivos da recaptação de serotonina [ISRS], iMAO, fármacos para tratamento da enxaqueca ou certos opiáceos) a nível cerebral, com o risco de desenvolvimento da síndrome da serotonina (A Astrup & Toubro, 2001; Padwal & Majumdar, 2007).

Alguns dos cuidados que o profissional de saúde deve ter aquando da prescrição ou acompanhamento do doente são a monitorização da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC), que devem ser medidos regularmente ao longo da terapêutica, como indicado na Tabela 3.

Tabela 3 - Frequência de medição da pressão arterial e batimento cardíaco sugeridos pela literatura durante o tratamento com sibutramina.

Primeiros 3 meses de tratamento	4 a 6 ^a mês	Posterior aos 6 meses de tratamento
<ul style="list-style-type: none"> • Medição PA + FC em intervalos de 2 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Medição PA+FC mensalmente 	<ul style="list-style-type: none"> • Medição PA+FC em intervalos máximos de 3 meses

Adaptado de: Resumo das Características do Medicamento Reductil®. (2006).

Caso o profissional de saúde detecte um aumento de 10 bpm na frequência cardíaca em repouso ou 10 mmHg na pressão arterial em duas consultas consecutivas, então o tratamento com sibutramina deve ser suspenso. O mesmo se aplica para doentes hipertensos bem controlados, se a pressão arterial ultrapassar os 145/90 em duas medições consecutivas (“Resumo das Características do Medicamento Reductil®,” 2006).

5.2.7 – Eficácia Clínica

Os resultados de uma meta-análise indicaram que o grupo sujeito a terapêutica com sibutramina perderam, em média, mais 4.3% de peso corporal em comparação com o grupo placebo e também conseguiram manter esta perda durante mais tempo. O tratamento com sibutramina mostrou-se também capaz de reduzir os triglicéridos e aumentar as concentrações de HDL (Rucker et al., 2007).

O Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMA iniciou uma revisão de segurança em 2009 para os medicamentos contendo sibutramina com base nos resultados do estudo SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular OUTcomes Trial*), onde foi concluído que existia um risco acrescido de desenvolvimento de eventos cardiovasculares graves em indivíduos com doença cardiovascular pré diagnosticada e submetidos a terapêutica com sibutramina (Kang & Park, 2012; Li & Cheung, 2011). Os resultados deste estudo demonstraram-se relevantes para a avaliação da segurança deste fármaco, uma vez que as pessoas obesas ou com excesso de peso, por si só,

apresentam um risco mais elevado de desenvolvimento de doenças deste foro (Infarmed, 2010; James et al., 2010).

Perante estes dados, em 2010, o CHMP decidiu suspender as autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que continham esta substância activa, pelo facto da relação benefício/risco já não se apresentar positiva (Infarmed, 2010). No mesmo ano, semelhante decisão foi tomada pela FDA, retirando voluntariamente a sibutramina do mercado americano (Scheen, 2011).

5.3. RIMONABANT (ACOMPLIA®)

O rimonabant foi aprovado na União Europeia como terapêutica adjuvante num programa de perda de peso para doentes obesos ou doentes com excesso de peso e com factores de risco associados. Foi o primeiro fármaco desenvolvido cujo mecanismo de acção se prende com a inibição selectiva dos receptores dos canabinóides (Christensen, Kristensen, Bartels, Bliddal, & Astrup, 2007; Kang & Park, 2012; Li & Cheung, 2011; Padwal & Majumdar, 2007).

O sistema endocanabinóide é constituído por ligandos endógenos – endocanabinóides - (anandamida [AEA] e 2-araquidonilglicerol [2-AG]), pelas enzimas capazes de os sintetizar e/ou degradar e ainda por dois grandes tipos de receptores acoplados a proteínas G, CB₁ e CB₂, que apresentam diferentes localizações (Di Marzo & Matias, 2005). Os receptores do tipo CB₁ encontram-se em grande número a nível cerebral enquanto os receptores CB₂ se expressam maioritariamente nas células do sistema imunitário e hematopoiético (Figura 7) (Butler & Korbonits, 2009; Pacher, Bátkai, & Kunos, 2006; Pertwee, 2006; Van Gaal, Rissanen, Scheen, Ziegler, & Rössner, 2005).

Este sistema encontra-se envolvido na regulação de várias funções fisiológicas como sejam, por exemplo, a regulação do apetite e metabolismo energético (Pacher et al., 2006; Van Gaal et al., 2005).

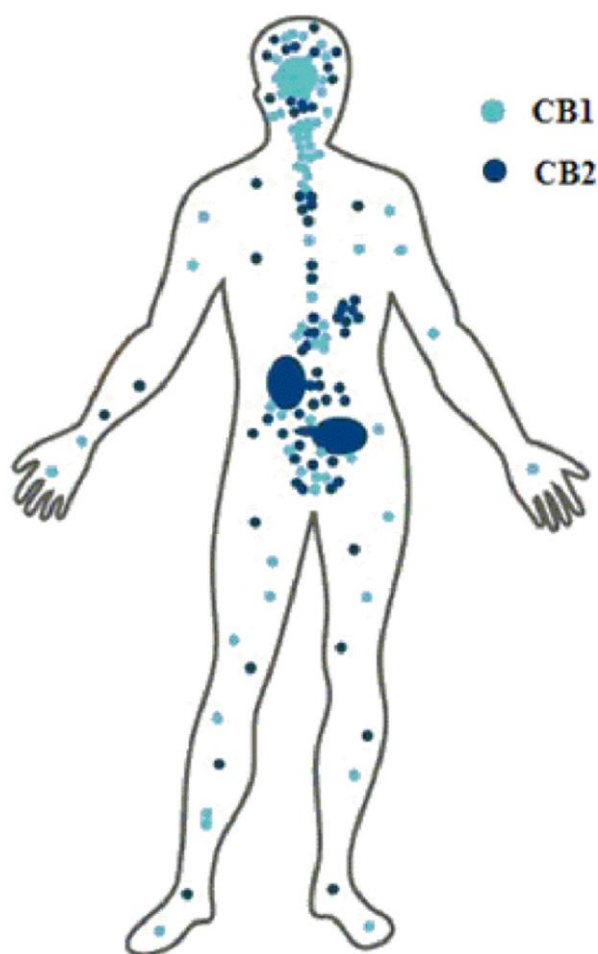


Figura 7 - Localização dos receptores CB1 e CB2 no organismo.

Retirado de : Sharma, M. K., Murumkar, P. R., Kanhed, A. M., Giridhar, R., & Yadav, M. R. (2014). Prospective therapeutic agents for obesity: molecular modification approaches of centrally and peripherally acting selective cannabinoid 1 receptor antagonists. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 79, 298–339. doi:10.1016/j.ejmech.2014.04.011

A regulação do apetite é um processo complexo, mas no que concerne ao sistema endocanabinóide, este é capaz de regular os níveis e/ou a actividade de mediadores orexígenos e anorexígenos, estimulando a ingestão de alimentos (Butler & Korbons, 2009; Di Marzo & Matias, 2005; Padwal & Majumdar, 2007; Vickers & Kennett, 2005).

5.3.1 – Mecanismo de Acção

O rimonabant é um potente antagonista dos receptores canabinóides, apresentando uma afinidade cerca de mil vezes superior para o receptor CB₁ (Padwal & Majumdar, 2007).

O fármaco apresenta uma dupla acção, actuando a nível central (SNC) e periférico (adipócitos e tracto gastrointestinal), locais onde os receptores CB₁ se encontram presentes (Figura 8) (Van Gaal et al., 2005).

Com o intuito de estudar a eficácia e segurança do rimonabant para a perda de peso e seus efeitos nos factores de risco cardiovasculares em indivíduos obesos, foi conduzido o estudo RIO (*Rimonabant In Obesity*), cujos resultados demonstraram que a perda de peso nos indivíduos sujeitos a este fármaco era significativamente superior aos indivíduos do grupo placebo (Figura 9) (Christensen et al., 2007; Van Gaal et al., 2005). Uma meta-análise concluiu que a perda de peso a 1 ano dos sujeitos tratados com rimonabant foi, em média, cerca de 4,67 kg (Christensen et al., 2007).

O estudo RIO-Europe concluiu também que o tratamento com rimonabant 5 mg ou 20 mg tem efeitos benéficos a nível do colesterol HDL, aumentando-o em cerca de 16,2 e 22,3% respectivamente. Verificou-se igualmente que apenas o rimonabant 20 mg foi capaz de reduzir os níveis de triglicéridos (em 6,8%). Os autores referem ainda que estes efeitos no colesterol HDL e triglicéridos não se devem apenas à perda de peso, e mencionam que uma possível explicação para este efeito se deve a uma maior expressão de adiponectina induzida pelo rimonabant (Van Gaal et al., 2005).

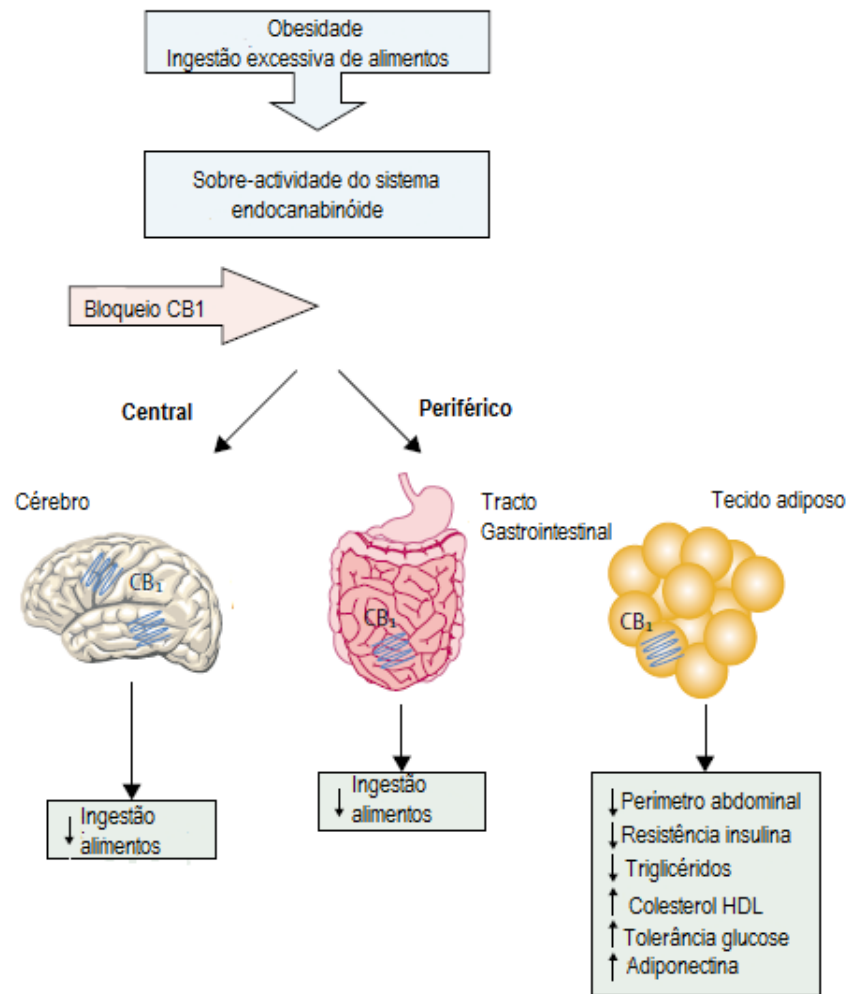


Figura 8 - Papel dos componentes centrais e periféricos do sistema endocanabinóide na regulação da ingestão de alimentos e metabolismo periférico

Adaptado de: Van Gaal, L. F., Rissanen, A. M., Scheen, A. J., Ziegler, O., & Rössner, S. (2005). Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*, 365(9468), 1389–97. doi:10.1016/S0140-6736(05)66374-X

A adiponectina é um polipéptido activo cujos níveis se encontram diminuídos em indivíduos obesos e com diabetes tipo 2. É secretada pelo tecido adiposo e algumas das suas principais acções são a diminuição da glucose plasmática, aumento da sensibilidade à insulina, diminuição dos níveis intracelulares de triglicéridos a nível do fígado e músculo e ainda apresenta propriedades anti-aterogénicas (Díez & Iglesias, 2003).

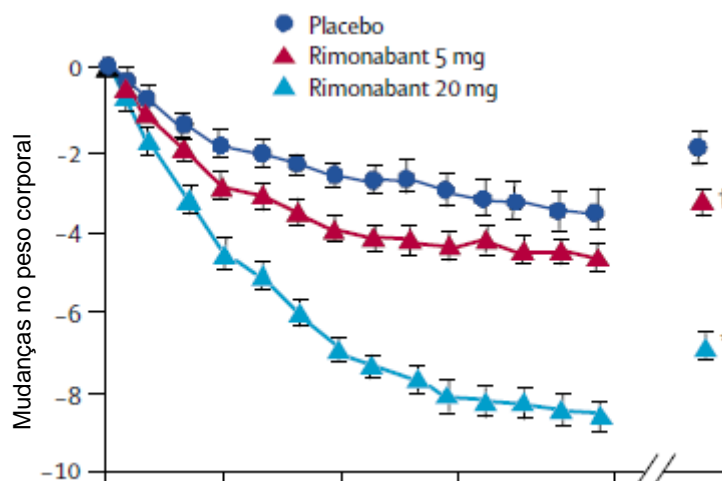


Figura 9 - Comparação da eficácia do rimonabant *versus* placebo na perda de peso corporal

Adaptado de: Van Gaal, L. F., Rissanen, A. M., Scheen, A. J., Ziegler, O., & Rössner, S. (2005). Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*, 365(9468), 1389–97. doi:10.1016/S0140-6736(05)66374-X

O estudo SERENADE (*Study Evaluating Rimonabant Efficacy in Drug-Naïve Diabetic Patients*) apresentou resultados semelhantes, a favor do rimonabant, no que diz respeito à perda de peso, níveis de HDL e triglicéridos. Este estudo reportou também os efeitos benéficos deste fármaco a nível da hemoglobina glicosilada (HbA1c) de doentes com diabetes tipo 2, cujos níveis diminuíram, em cerca de 50% dos doentes, para valores inferiores a 7% (Rosenstock, Hollander, Chevalier, & Iranmanesh, 2008).

5.3.2 – Efeitos Adversos

Os efeitos adversos mais comuns associados ao rimonabant foram consistentes nos diferentes estudos e incluíram problemas gastrointestinais (náuseas e diarreia), tonturas, artralgias, insónia e perturbações psiquiátricas (ansiedade e depressão) (Després, Golay, & Sjöström, 2005; Pi-Sunyer, Aronne, Heshmati, Devin, & Rosenstock, 2006; Rosenstock et al., 2008; Van Gaal et al., 2005).

Em 2007, após um ano da sua entrada no mercado, foi revista toda a informação relativa à segurança deste medicamento, em particular para os efeitos adversos do foro psiquiátrico (depressão, pensamentos suicidas e tentativas de suicídio) e o CHMP da EMA concluiu que, para os doentes com depressão grave e/ou em tratamento com

medicação anti-depressiva, o benefício era inferior ao risco, recomendando a contra-indicação do rimonabant para estes doentes (Infarmed, 2007).

Em 2008, considerando novos dados obtidos pela experiência pós comercialização e ensaios clínicos que se encontravam a decorrer, o CHMP decidiu suspender a AIM do rimonabant, referindo que os distúrbios psiquiátricos poderiam ser mais frequentes do que o inicialmente verificado e ainda que a eficácia de rimonabant na prática clínica seria mais limitada que o previsto. O comité concluiu que o benefício já não se apresentava superior ao risco, e por isso decidiu proceder à suspensão da AIM deste fármaco (Infarmed, 2008). O fármaco nunca chegou a ser comercializado nos EUA (Sam, Salem, & Ghatei, 2011).

5.4. FENTERMINA + TOPIRAMATO (QSIVA®/QSYMIA®)

Qsiva® ou Qsymia® é um medicamento sujeito a receita médica que contém fentermina de libertação imediata e topiramato de libertação prolongada (LP) (William Timothy Garvey, 2013).

Este fármaco foi aprovado pela FDA em Julho de 2012 e encontra-se no mercado americano desde Setembro do mesmo ano. Pelo contrário, em Outubro de 2012, a EMA recusou a comercialização do mesmo na Europa. Esta decisão baseou-se essencialmente em questões de segurança a longo prazo, nomeadamente a nível cardiovascular, do sistema nervoso central e ainda pela teratogenicidade apresentada pelo topiramato (Cosentino, Conrad, & Uwaifo, 2013; Shin & Gadde, 2013).

Esta combinação encontra-se disponível em quatro diferentes doses: uma dose inicial de 3.75/23 mg (fentermina/topiramato), doses de 7.5/46 mg e 11.25/69 mg e ainda uma dose máxima de 15/92 mg (Cosentino et al., 2013; Shin & Gadde, 2013). Em adultos, deve iniciar-se fentermina / topiramato com 3.75/23 mg por dia, durante 14 dias. A dose deverá seguidamente ser aumentada para 7.5/46 mg diários durante 90 dias. Se seguidamente for necessária uma dose mais elevada, esta pode ser aumentada para 11.25/69 mg por dia durante 14 dias, seguida de 15/92 mg diariamente (Lonneman, Rey, & McKee, 2013).

5.4.1 – Indicações Terapêuticas

Tal como os outros fármacos até aqui descritos, esta combinação de fentermina e topiramato encontra-se indicada para indivíduos com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou doentes com excesso de peso ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) e que apresentem outras comorbilidades (diabetes, hipertensão ou dislipidémias, por exemplo), em conjunto com actividade física e uma dieta hipocalórica (William Timothy Garvey, 2013; Lonneman et al., 2013).

5.4.2 – Mecanismo de Acção

A fentermina foi aprovada em 1959 pela FDA e é o medicamento mais prescrito nos EUA para o tratamento a curto prazo (12 semanas) da obesidade (Shin & Gadde, 2013). A nível europeu, foi retirado no ano 2000 pelo facto da relação benefício/risco não se apresentar positiva (Kiortsis, 2013).

Este fármaco é um derivado da anfetamina, e a sua principal acção para controlo da obesidade é a supressão do apetite, que ocorre por libertação de noradrenalina no hipotálamo (Cosentino et al., 2013; Kiortsis, 2013)

O topiramato é um fármaco antiepiléptico e cuja acção na perda de peso ainda não se encontra totalmente descrita. A literatura sugere, no entanto, que o topiramato possa promover o gasto energético pela estimulação do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) e modulação dos canais iónicos dependentes de voltagem (Cosentino et al., 2013; William Timothy Garvey, 2013). Pensa-se também que possa actuar sinergicamente com a fentermina, reduzindo o apetite pela inibição dos receptores AMPA/KA (Kiortsis, 2013). Outro dos efeitos também reportado é a inibição da lipogénese mediada pela anidrase carbónica, uma vez que o topiramato apresenta uma acção inibitória sobre a isoenzima V desta enzima, presente a nível das mitocôndrias (Kiortsis, 2013; Shin & Gadde, 2013).

5.4.3 – Farmacocinética

A formulação de topiramato em libertação prolongada teve como principal objectivo manter a área sob a curva (AUC) da forma de libertação imediata, mas diminuindo a concentração máxima e aumentando o intervalo de tempo para chegar a essa mesma concentração (William Timothy Garvey, 2013).

Qsymia® apresenta uma boa absorção oral, apresentando concentrações máximas de fentermina e topiramato às 6 e 9-10 horas, respectivamente. A fentermina apresenta um tempo de semi-vida de aproximadamente 20 horas e 65 horas para o topiramato LP (William Timothy Garvey, 2013; Lonneman et al., 2013).

A ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas é de 17.5% para a fentermina e 15-41% para o topiramato (William Timothy Garvey, 2013).

Ambos os fármacos são excretados maioritariamente (70-80%) inalterados na urina (William Timothy Garvey, 2013; Lonneman et al., 2013; Shin & Gadde, 2013)

5.4.4 – Eficácia Clínica

Com o intuito de estudar a eficácia e segurança da combinação fentermina/topiramato foram conduzidos dois estudos com a duração de 56 semanas.

O estudo EQUIP permitiu comparar a percentagem de peso perdida com fentermina/topiramato 3.75/23 mg, fentermina/topiramato 15/92 mg face ao placebo. (Allison et al., 2011).

Os resultados do estudo EQUIP demonstraram resultados positivos para esta combinação de fármacos, com perdas de peso de 1.6%, 5.1% e 10.9% para o placebo, fentermina/topiramato 3.75/23 mg e fentermina/topiramato 15/92 mg respectivamente (Figura 10) (Allison et al., 2011).

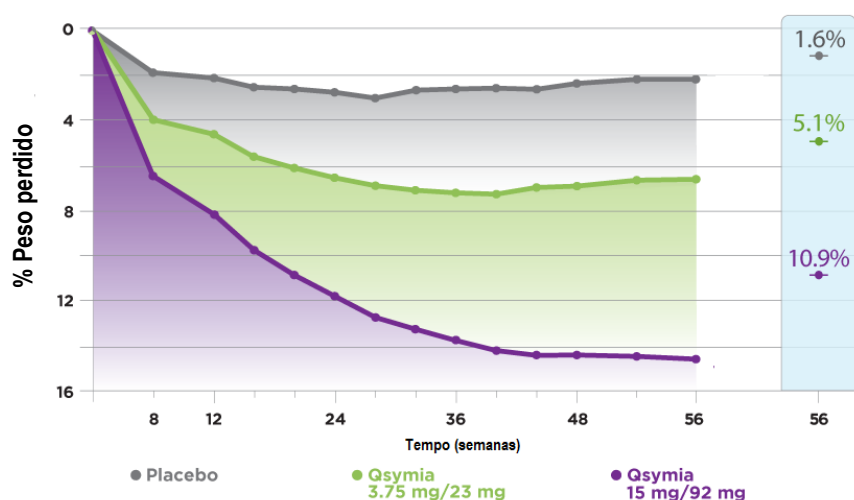


Figura 10 - Percentagem de peso perdido com placebo, fentermina/topiramato 3.75/23 e fentermina/topiramato 15/92 no estudo EQUIP.

Adaptado de: Allison, D. B., Gadde, K. M., Garvey, W. T., Peterson, C. a, Schwiers, M. L., Najarian, T., ... Day, W. W. (2011). Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity*, 20(2), 330–42. doi:10.1038/oby.2011.330

O estudo CONQUER, cuja duração foi igualmente de 56 semanas, teve como principal objectivo comparar a percentagem de peso perdida com fentermina/topiramato 7.5/46 mg e fentermina/topiramato 15/92 mg face a placebo (Amanda G Powell, Apovian, & Aronne, 2012).

Os resultados obtidos neste estudo foram, tal como no anteriormente referido, favoráveis para a combinação fentermina/topiramato com perdas de peso absolutas de 1.4 kg para o grupo placebo, 8.1 kg para fentermina/topiramato 7.5/46 mg e 10.2 kg para fentermina/topiramato 15/92 mg (Amanda G Powell et al., 2012). As percentagens de peso perdidas referentes ao estudo CONQUER encontram-se representadas na Figura 11.

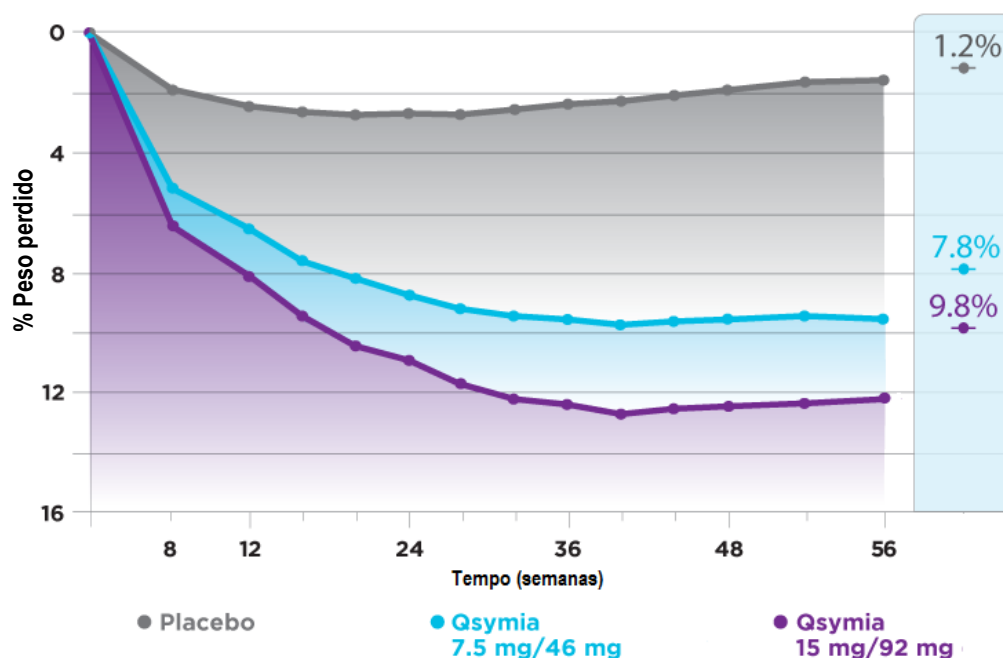


Figura 11 - Percentagem de peso perdido com placebo, fentermina/topiramato 7.5/46 e fentermina/topiramato 15/92 no estudo CONQUER.

Adaptado de Gadde, K. M., Allison, D. B., Ryan, D. H., Peterson, C. A., Troupin, B., Schwiers, M. L., & Day, W. W. (2011). Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [Abstract]. *The Lancet*, 377(9774), 1341 – 1352. doi:10.1016/S0140-6736(11)60205-5

O estudo SEQUEL consistiu numa extensão de 52 semanas ao estudo CONQUER; foi conduzido com o objectivo de estudar a eficácia e segurança a longo prazo da fentermina/topiramato em 676 dos 866 indivíduos que completaram o estudo CONQUER (W Timothy Garvey et al., 2012).

Ao longo das 52 semanas, os indivíduos sujeitos ao Qsymia® apresentaram uma percentagem de perda de peso significativamente superior em comparação aos sujeitos a placebo. No final do estudo, as percentagens de perda de peso foram de 1,8% para o placebo, 9,3% para fentermina/topiramato 7.5/46 mg, e de 10,5% para fentermina/topiramato 15/92 mg face com o início do mesmo (W Timothy Garvey et al., 2012)

A comparação dos resultados dos três estudos acima referidos encontra-se descrita na Tabela 4.

Tabela 4 - Percentagem de peso perdido com fentermina/topiramato em função da dose e diferentes estudos conduzidos.

Dose (Fentermina/Topiramato)	EQUIP	CONQUER	SEQUEL
Placebo	1.6%	1.2%	1.8%
3.75/23 mg	5.1%	-	-
7.5/46 mg	-	7.8%	9.3%
15/92 mg	10.9%	9.8%	10.5%

Adaptado de: Lonneman, D. J., Rey, J. a, & McKee, B. D. (2013). Phentermine/Topiramate extended-release capsules (qsymia) for weight loss. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 38(8), 446–52.

Além da notória perda de peso, nos grupos sujeitos a fentermina/topiramato foi ainda possível observar-se uma melhoria noutros factores com importância clínica, nomeadamente o perímetro abdominal, pressão arterial sistólica e diastólica, colesterol total, colesterol HDL e LDL, triglicéridos e glicémia, sendo os resultados mais significativos nos indivíduos que receberam a dosagem mais alta (15/92 mg) (Allison et al., 2011; W Timothy Garvey et al., 2012; Kiortsis, 2013; Amanda G Powell et al., 2012)

5.4.5 – Efeitos Adversos

Os estudos referentes à combinação fentermina/topiramato reportaram efeitos adversos semelhantes, entre os quais se destacam a parestesia, xerostomia, obstipação, disgeusia, insónia, ansiedade e irritabilidade (Allison et al., 2011; W Timothy Garvey et al., 2012; Amanda G Powell et al., 2012).

5.4.6 – Contra-Indicações

O Qsymia® encontra-se classificado pela FDA como um fármaco de categoria X no que respeita ao seu uso durante a gravidez, uma vez que foi demonstrado que o uso de topiramato, durante o primeiro trimestre da gravidez, se encontrava associado a um maior risco de desenvolvimento de malformações congénitas (fenda palatina) (Lonneman et al., 2013; Margulis et al., 2012). Um fármaco de categoria X é definido pela FDA como tendo “*um risco definitivo baseado na experiência humana ou em estudos animais e os riscos prevalecem sobre os benefícios da grávida. O medicamento está contra-indicado na grávida ou mulher fértil*” (Infarmed, 2001).

Outras contra-indicações são o diagnóstico de glaucoma, hipertiroidismo e terapêutica com iMAO (concomitante com Qsymia® ou nos 14 dias anteriores) (Cosentino et al., 2013; Lonneman et al., 2013)

Em suma, a combinação de fentermina e topiramato actua sinergicamente, permitindo uma significativa perda de peso com doses inferiores de cada um dos fármacos, diminuindo assim o desenvolvimento de potenciais efeitos adversos (Lonneman et al., 2013). Apesar de todas as doses serem eficazes em termos de peso, doses mais baixas apresentam uma melhor tolerabilidade, pelo que a dose deve ser ajustada a cada indivíduo (Amanda G Powell et al., 2012).

É de relembrar que o Qsymia®, embora já aprovado pela FDA nos Estados Unidos, o CHMP da EMA negou a sua comercialização por questões de segurança, referidas no início deste capítulo.

5.5 LORCASERIN (BELVIQ®)

O lorcaserin, actualmente apenas disponível no mercado americano, foi aprovado pela FDA em Junho de 2012 como um fármaco para tratamento da obesidade. Tal como a combinação fentermina/topiramato, este fármaco não foi aceite para comercialização na Europa, por razões de segurança descritas no final deste capítulo.

5.5.1 – Indicação Terapêutica

O fármaco foi aprovado na dose de 10 miligramas *b.i.d* e encontra-se indicado para doentes obesos ou com excesso de peso e pelo menos uma comorbilidade associada. Existe também a indicação que a terapêutica farmacológica seja combinada

com uma dieta hipocalórica e um aumento na prática de exercício físico (Gustafson, King, & Jose, 2013; Taylor, Dietrich, & Powell, 2013).

Se após 12 semanas de tratamento o doente não tiver perdido 5% do seu peso inicial, então a terapêutica com lorcaserin deve ser descontinuada e outras opções devem ser consideradas (Gustafson et al., 2013).

5.5.2 – Mecanismo de Acção

Este fármaco apresenta uma acção a nível do SNC, exercendo uma acção agonista selectiva para os receptores 5HT_{2C}, reduzindo o apetite (Brashier, Sharma, Dahiya, Singh, & Khadka, 2014; Gustafson et al., 2013).

No hipotálamo, mais propriamente a nível do núcleo arqueado, encontram-se dois tipos de neurónios que actuam no controlo da saciedade: 1) os neurónios estimuladores do apetite (orexígenos) que expressam a peptídeo de agouti (AgRP) e o neuropéptido Y e 2) os neurónios supressores de apetite (anorexígenos) que expressam o transcrito relacionado com a cocaína e com a anfetamina (CART) e poliproteína pró-opiomelanocortina (POMC) (Brashier et al., 2014; Harrold, Dovey, Blundell, & Halford, 2012).

Em doses terapêuticas, o lorcaserin estimula os receptores 5HT_{2C} localizados nos neurónios POMC, promovendo a libertação da hormona α -estimuladora de melanócitos (α -MSH) que por sua vez actua a nível do receptor 4 de melanocortina (MC4R), exercendo o seu efeito supressor de apetite (Bello & Liang, 2011; Brashier et al., 2014; Gustafson et al., 2013; Redman & Ravussin, 2010).

A fenfluramina e a dexfenfluramina são dois fármacos também indicados para o controlo da obesidade e cujo mecanismo de acção também passa pela acção agonista dos receptores 5-HT. No entanto, por serem menos selectivos para os receptores 5HT_{2C}, estão relacionados com um maior número de casos de efeitos adversos graves como as valvulopatias e hipertensão pulmonar (por agonismo do receptor 5HT_{2B}), tendo sido retiradas do mercado em 1997 (Redman & Ravussin, 2010; Taylor et al., 2013).

No que se refere às doses terapêuticas, a afinidade do lorcaserin para o receptor 5HT_{2C} é cerca de 15 e 100 vezes superior à sua afinidade para os receptores 5HT_{2A} e 5HT_{2B}, respectivamente, o que o torna mais seguro e eficaz em comparação com os fármacos acima mencionados. No entanto, quando ultrapassados os 20 mg/dia, o

fármaco deixa de ser tão selectivo e passa a ligar-se, embora em menor extensão, aos receptores 5HT_{2A} e 5HT_{2B} (Gustafson et al., 2013).

5.5.3 – Farmacocinética

Após uma administração oral, o lorcaserin apresenta uma rápida absorção no tracto gastrointestinal, obtendo-se concentrações plasmáticas máximas entre 1.5 e 2 horas após a administração (Brashier et al., 2014; Gustafson et al., 2013; Taylor et al., 2013)

O lorcaserin é distribuído pelo líquido cefalorraquidiano e sistema nervoso central, apresentando uma ligação às proteínas plasmáticas de cerca de 70% (Brashier et al., 2014; Gustafson et al., 2013)

A sua metabolização envolve um grande conjunto de enzimas hepáticas e o seu principal metabolito circulante é o sulfamato de lorcaserin. A eliminação dá-se essencialmente pela urina (92.3%) e em menor extensão nas fezes (2.2%) (Brashier et al., 2014; Gustafson et al., 2013)

O resumo da farmacocinética deste fármaco encontra-se indicado na Tabela 5.

Tabela 5 - Perfil Farmacocinético do Lorcaserin.

Absorção <ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilidade • Tmax 	Desconhecida 1.5-2 horas
Distribuição	Líquido cefalorraquidiano Sistema Nervoso Central
Metabolismo <ul style="list-style-type: none"> • Enzimas envolvidas • Tempo de semi-vida • Ligação às proteínas plasmáticas 	CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, FMO1 ≈ 11 horas 70%
Eliminação	≈ 92.3% na urina e ≈ 2.2% nas fezes

Retirado de: Gustafson, A., King, C., & Jose, A. (2013). Lorcaserin (Belviq) In the Treatment of Obesity. *Pharmacy and Therapeutics*, 38(9), 525–531. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828930/>

5.5.4 – Eficácia Clínica

A segurança e eficácia do lorcaserin foram estudadas em três ensaios clínicos: *Behavior Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management* (BLOOM), *Behavioral Modification and Lorcaserin Second Study of Obesity Management* (BLOSSOM) e *Behavior Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management in Diabetes Mellitus* (BLOOM-DM).

O estudo BLOOM apresentou como objectivo primário avaliar a perda de peso induzida pela administração de 10 mg de lorcaserin *b.i.d* ao fim de 52 semanas e, como objectivo secundário, avaliar a capacidade do fármaco manter essa mesma perda de peso no final do segundo ano de estudo (Smith et al., 2010).

Os resultados deste estudo indicaram que, no final das 52 semanas, os indivíduos que receberam lorcaserin perderam em média 5.81% do seu peso inicial face aos 2.16% perdidos pelo grupo placebo, como pode ser demonstrado pela Figura 12 (Smith et al., 2010).

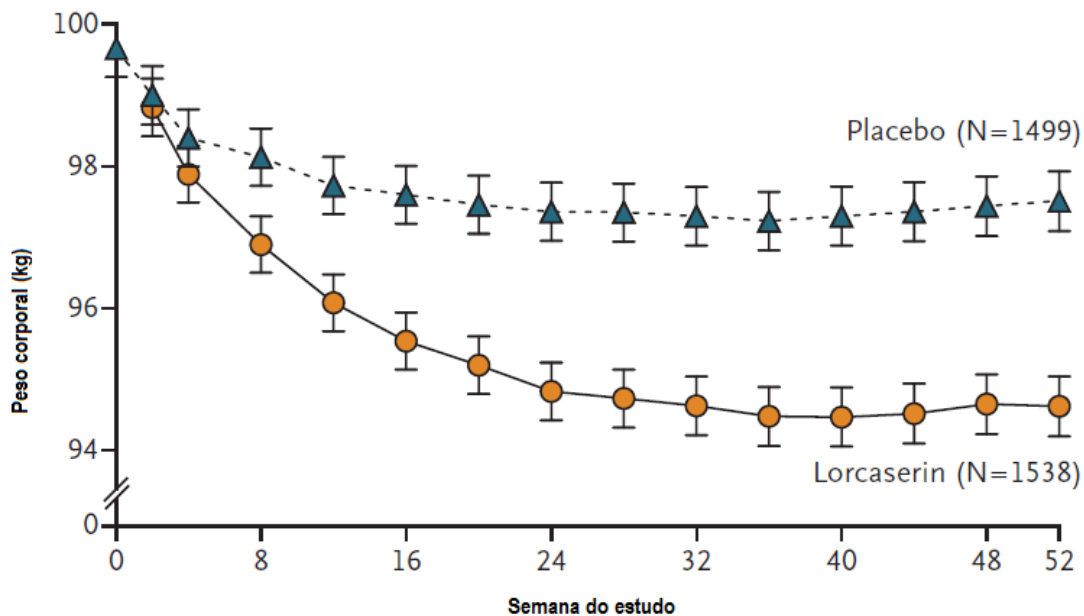


Figura 12 - Efeitos do Lorcaserin *versus* placebo na perda de peso corporal a 1 ano.

Adaptado de: Smith, S. R., Weissman, N. J., Anderson, C. M., Sanchez, M., Chuang, E., Stubbe, S., ... Shanahan, W. R. (2010). Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *The New England Journal of Medicine*, 363(3), 245–56. doi:10.1056/NEJMoa0909809

No final do segundo ano de estudo, os doentes que recebiam placebo continuaram a fazê-lo, e aqueles que recebiam lorcaserin foram novamente randomizados para receber placebo ou continuar com o fármaco. A perda de peso foi mantida em 67,9% dos doentes que continuaram a receber lorcaserin, ao invés dos 50.3% que passaram a receber placebo (Smith et al., 2010).

Este estudo permitiu ainda concluir que o lorcaserin se encontra associado a uma redução significativa do perímetro abdominal, pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca, colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos, melhorando o perfil cardiovascular dos doentes em estudo (Smith et al., 2010).

O estudo BLOSSOM avaliou também a perda de peso com lorcaserin às 52 semanas, distinguindo-se do estudo anterior por dividir os indivíduos por três grupos: lorcaserin *b.i.d*, lorcaserin uma vez por dia ou placebo. Os resultados foram coerentes com o estudo anterior, com perdas de peso médias de 5.8, 4.7 e 2.8% no grupo lorcaserin *b.i.d*, uma vez diária e placebo, respectivamente (Fidler et al., 2011).

O perímetro abdominal reduziu significativamente nos indivíduos a receber o fármaco em comparação com o placebo. O perfil lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicéridos), embora tenha apresentado algumas reduções, estas não foram estatisticamente significativas (Fidler et al., 2011).

O estudo BLOOM-DM foi um estudo ligeiramente mais complexo, envolvendo apenas doentes com Diabetes Mellitus tipo 2, tratados com metformina e/ou uma sulfonilureia e que apresentassem uma HbA_{1c} entre 7-10%. Estes doentes foram então randomizados entre os três grupos do estudo: lorcaserin 10 mg diários, lorcaserin 10 mg *b.i.d* ou placebo (O'Neil et al., 2012).

No final das 52 semanas, os indivíduos que receberam lorcaserin uma vez por dia perderam em média 5% do seu peso inicial, face à perda de 4.5% no grupo que recebeu o fármaco *b.i.d* e aos 1.5% perdidos pelo grupo placebo (Figura 13) (O'Neil et al., 2012).

Os indivíduos sujeitos ao fármaco mostraram ainda reduções significativas nos níveis de HbA_{1c}, resistência à insulina e perímetro abdominal. Mais uma vez as reduções no perfil lipídico não se mostraram significativas (O'Neil et al., 2012).

Em suma, o fármaco lorcaserin demonstrou resultados coerentes nos três estudos efectuados, provando ser eficaz na perda de peso, em conjunto com alterações comportamentais (dieta hipocalórica e hábitos de exercício físico). Os resultados do

estudo BLOOM-DM indicaram também que este fármaco pode constituir uma opção eficaz na perda de peso em indivíduos obesos diagnosticados com Diabetes Mellitus tipo 2.

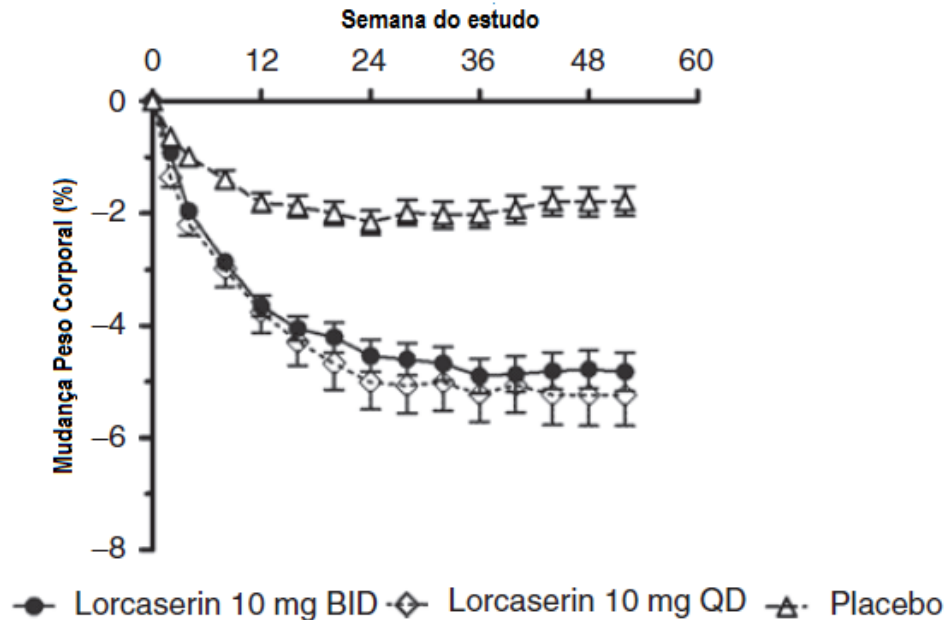


Figura 13 - Efeitos do Lorcaserin b.i.d ou q.d versus placebo na perda de peso corporal a 1 ano em doentes com Diabetes Mellitus tipo 2.

Adaptado de : O'Neil, P. M., Smith, S. R., Weissman, N. J., Fidler, M. C., Sanchez, M., Zhang, J., ... Shanahan, W. R. (2012). Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity*, 20(7), 1426–36. doi:10.1038/oby.2012.66

5.5.5 – Efeitos Adversos

Os principais efeitos adversos reportados nos três ensaios acima mencionados foram dor de cabeça, fadiga, infecções do tracto respiratório superior, náuseas, tonturas e xerostomia (Fidler et al., 2011; O'Neil et al., 2012; Smith et al., 2010)

Na população de diabéticos incluída no estudo BLOOM-DM, verificou-se um maior número de casos de hipoglicémia sintomática nos indivíduos sujeitos ao fármaco (O'Neil et al., 2012)

5.5.6 – Interações

Por actuar a nível dos receptores de serotonina, quando tomado concomitantemente com outros fármacos que aumentem a concentração deste neurotransmissor, como sejam os ISRS ou ISRSN, o risco de desenvolvimento da síndrome da serotonina encontra-se aumentado (Brashier et al., 2014; Gustafson et al., 2013)

Outros fármacos a serem evitados são os antidepressivos tricíclicos, bupropion, triptanos, triptofano, iMAO, dextrometorfano, lítio, tramadol, fármacos antipsicóticos e agonistas da dopamina (Gustafson et al., 2013)

Estudos efectuados em ratinhos demonstraram um maior número de casos de erecções penianas, pelo que o priapismo pode constituir uma reacção adversa após a terapêutica com lorcaserin. Por este facto é necessário alguma precaução com a toma concomitante de lorcaserin e medicamentos para a disfunção erétil (Gustafson et al., 2013)

5.5.7 – Contra-Indicações

Este fármaco encontra-se classificado pela FDA como um fármaco de categoria X no que respeita ao seu uso durante a gravidez, pelo que o seu uso durante a mesma se encontra contra-indicado (Brashier et al., 2014).

Em Maio de 2013, a própria companhia farmacêutica responsável pela comercialização deste fármaco (Arena Pharmaceuticals) expressou o seu interesse em retirar a autorização de comercialização deste fármaco na Europa, afirmando que não seria capaz de dar resposta a todas as questões colocadas pelo CHMP dentro do prazo regulamentado (European Medicines Agency, 2013). Assim, actualmente este fármaco não se encontra em comercialização no mercado europeu.

5.6 - NALTREXONA + BUPROPIOM (CONTRAVE®)

O Contrave® consiste numa combinação de dois fármacos que já se encontram no mercado. A naltrexona é um antagonista dos receptores opióides e encontra-se indicada no tratamento da dependência ao álcool e opiáceos, já o bupropiom é um inibidor da recaptação da dopamina e noradrenalina e é utilizado no tratamento de depressões e como adjuvante na cessação tabágica (Infarmed, 2013).

Nesta combinação, ambos os fármacos se encontram sob a forma de libertação controlada (LC) e actuam sinergicamente a nível do SNC para a redução ou manutenção do peso corporal (Ornellas & Chavez, 2011).

Em 2011, a FDA expressou a sua preocupação no que diz respeito ao perfil de segurança cardiovascular da associação naltrexona/bupropiom quando utilizada a longo-prazo numa população de indivíduos obesos ou com excesso de peso, sugerindo à entidade (Orexigen Therapeutics) a elaboração de um estudo que demonstrasse que o risco de eventos adversos cardiovasculares não afecta negativamente o balanço benefício/risco (“FDA Issues Complete Response to New Drug Application for Contrave for the Management of Obesity,” 2011; Halpern, Faria, & Halpern, 2011). Mais recentemente, em Dezembro de 2013, a entidade responsável voltou a submeter o fármaco à FDA após a elaboração do estudo sugerido (Makowski, Gwinn, & Hurren, 2011; “Orexigen Resubmits Contrave New Drug Application,” 2013). Em Setembro de 2014, a FDA aprovou esta combinação para o tratamento da obesidade em combinação com um plano alimentar e prática de exercício físico (“FDA approves weight-management drug Contrave,” 2014).

5.6.1 – Indicação Terapêutica

O fármaco possui indicações de utilização em indivíduos com $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesos) ou com um $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ associado a diabetes, hipertensão e/ou dislipidémia (Makowski et al., 2011).

Durante as primeiras quatro semanas de tratamento, deve haver um aumento gradual da dose, iniciando a primeira semana de tratamento com um comprimido diário, adicionando um comprimido diário em cada semana subsequente. A dose diária recomendada de Contrave® é de dois comprimidos de 8 mg naltrexona/90 mg bupropiom (8/90) *b.i.d.*, que é atingida no início da quarta semana de tratamento (Mercer, 2011)

5.6.2– Mecanismo de Acção

O bupropiom actua por inibição da recaptação de duas catecolaminas: dopamina e noradrenalina. Estas catecolaminas estimulam os neurónios POMC presentes no hipotálamo, que por sua vez libertam a hormona α -MSH que actua a nível dos

receptores de melanocortina (MC4-R), resultando numa diminuição da ingestão de alimentos e aumento do gasto energético (Makowski et al., 2011; Mercer, 2011).

Quando estimulados, os neurónios POMC libertam simultaneamente β -endorfinas, que actuam como agonistas endógenos dos receptores opióides μ . Quando ocorre a ligação das endorfinas a este receptor, é activado um sistema de feedback negativo sobre os neurónios POMC, diminuindo os níveis de libertação de α -MSH (Makowski et al., 2011; Mercer, 2011). A naltrexona torna-se útil nesta combinação, uma vez que apresenta uma elevada afinidade para o receptor opióide μ , impedindo todo o processo de feedback negativo e permitindo, desta forma, que os neurónios POMC permaneçam activos durante mais tempo, exercendo o seu efeito supressor de apetite e de aumento do gasto energético (Figura 14) (Billes, Sinnayah, & Cowley, 2014; Makowski et al., 2011; Mercer, 2011)

Como resultado, a administração concomitante destes dois fármacos permite um maior efeito nos neurónios POMC do que qualquer substância administrada em monoterapia, evidenciando o seu efeito sinérgico (Halpern et al., 2011; Mercer, 2011)

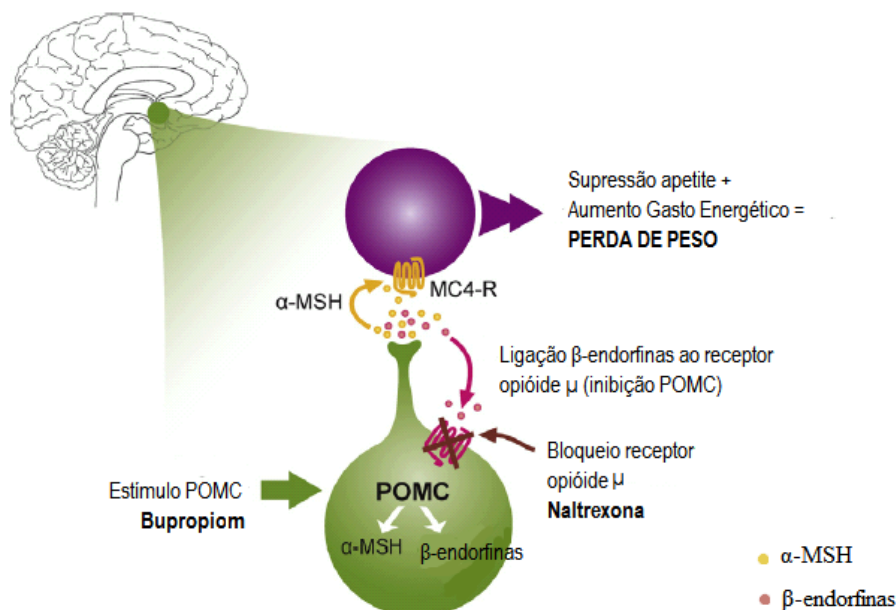


Figura 14 - Mecanismo de acção de naltrexona/bupropiom sobre os neurónios de pró-opiomelanocortina no hipotálamo.

Adaptado de: Billes, S. K., Sinnayah, P., & Cowley, M. a. (2014). Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacological Research*, 84, 1–11. doi:10.1016/j.phrs.2014.04.004

5.6.3– Farmacocinética

No que diz respeito ao perfil farmacocinético desta combinação, ambos os fármacos apresentam uma absorção rápida e sensivelmente completa e uma ligação às proteínas plasmáticas de 21% e 84% para a naltrexona LC e bupropiom LC, respectivamente (Makowski et al., 2011; Ornellas & Chavez, 2011).

A naltrexona apresenta um elevado efeito de primeira passagem e é convertida a nível hepático pela dihidrodiol desidrogenase (DHDH) em 6- β -naltrexol, um metabolito activo. O pico de concentração para a naltrexona LC e seu metabolito activo ocorre 1 hora após a administração. O bupropiom é metabolizado por dois processos: parte do seu metabolismo é mediado pela CYP2B6, transformando-o em hidroxibupropiom, um metabolito com 20 a 50% de actividade; outra parte ocorre por processos que não envolvem das isoenzimas do citocromo P450, e neste caso é convertido noutros dois metabolitos activos, o treohidrobupropiom e eritrohidrobupropiom. O tempo para atingir a concentração máxima de bupropiom é de aproximadamente 5 horas, sendo que os dois últimos metabolitos anteriormente referidos podem ser encontrados no sangue até 35 horas após a administração (Halpern et al., 2011; Makowski et al., 2011; Ornellas & Chavez, 2011)

A eliminação destes compostos é essencialmente efectuada pelo rim (Makowski et al., 2011)

O perfil farmacocinético do Contrave® encontra-se demonstrado na Tabela 6.

Tabela 6 - Perfil Farmacocinético do Contrave® (Naltrexona LC/Bupropiom LC).

	Absorção	Distribuição	Metabolismo	Excreção
Naltrexona LC	Oral Quase completa	21% ligação proteínas plasmáticas	Hepático (DHDH) em 6- β -naltrexol Marcado efeito de primera passagem	Urina
Bupropiom LC	Oral Rápida, quase completa	84% ligação proteínas plasmáticas	Hepático (CYP2B6) em hidroxibupropiom Hepático (não mediado pelas CYP) em treohidrobupropiom e eritrohidrobupropiom	Urina (87%) Fezes (10%)

Adaptado de: Makowski, C. T., Gwinn, K. M., & Hurren, K. M. (2011). Naltrexone/bupropion: an investigational combination for weight loss and maintenance. *Obesity Facts*, 4(6), 489–94.
doi:10.1159/000335352

5.6.4– Eficácia Clínica

A eficácia e segurança deste fármaco na redução de peso corporal foram estudadas em quatro grandes ensaios clínicos: COR-I, COR-II, COR-BMOD e COR-Diabetes.

O COR-I foi um estudo com a duração de 52 semanas, que incluiu indivíduos com IMC 30-45 kg/m² sem complicações associadas e indivíduos com IMC 27-45 kg/m² que apresentassem hipertensão controlada e/ou dislipidémia. A amostra de doentes foi então randomizada entre os três grupos: placebo, naltrexona LC 16 mg/bupropiom LC 360 mg (NB16) e naltrexona LC 32 mg/bupropiom LC 360 mg (NB32) (Greenway et al., 2010).

Nos doentes que completaram o estudo, foi então avaliada a percentagem de peso perdido face ao peso inicial, verificando-se que o grupo que recebeu placebo apresentou uma perda de peso de 1,8% (1,9 kg) face aos 6,7% (6,5 kg) e 8,1% (8,0 kg) perdidos no grupo NB16 e NB32, respectivamente. É ainda de referir que a perda de peso nos grupos que receberam o fármaco foi observada nas primeiras semanas do estudo, verificando-se até ao final do mesmo (Greenway et al., 2010; Ornellas & Chavez, 2011).

Os resultados deste estudo podem ser observados graficamente na Figura 15.

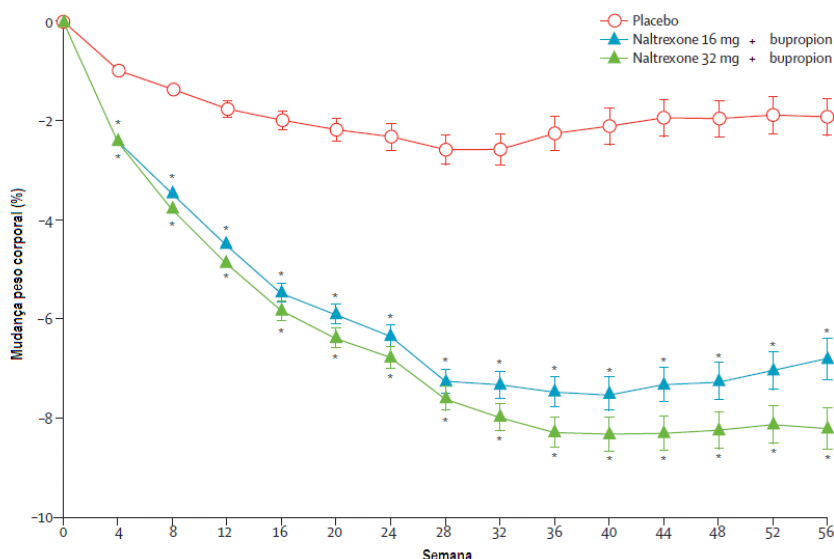


Figura 15 - Mudanças no peso corporal observadas nos três grupos em estudo no ensaio COR-I (naltrexona/bupropiom).

Adaptado de :Greenway, F. L., Fujioka, K., Plodkowski, R. a, Mudaliar, S., Guttadauria, M., Erickson, J., ... Dunayevich, E. (2010). Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 376(9741), 595–605. doi:10.1016/S0140-6736(10)60888-4

Nos participantes que receberam o fármaco foi também observada uma melhoria significativa nos níveis de colesterol HDL, triglicéridos, resistência à insulina e também uma diminuição do seu perímetro abdominal (Greenway et al., 2010).

O estudo COR-II foi semelhante ao COR-I, com a diferença de que os doentes que não tinham atingido pelo menos 5% de perda de peso foram novamente randomizados, continuando no grupo NB32 ou recebendo uma dose superior de naltrexona (48 mg). Os indivíduos que receberam a dose superior de naltrexona apresentaram perdas de peso semelhantes às do grupo NB32, pelo que esta dose não continuou a ser objecto de estudo (Apovian et al., 2013; Billes et al., 2014).

Neste mesmo estudo foi também testada a eficácia e segurança de naltrexona 32 mg/bupropiom 360 mg *versus* placebo, tendo-se obtido resultados idênticos (Figura 16) aos descritos para o estudo COR-I, com percentagens de perda de peso às 56 semanas de 1,4% e 8,2% para o grupo placebo e NB-32, respectivamente (Apovian et al., 2013).

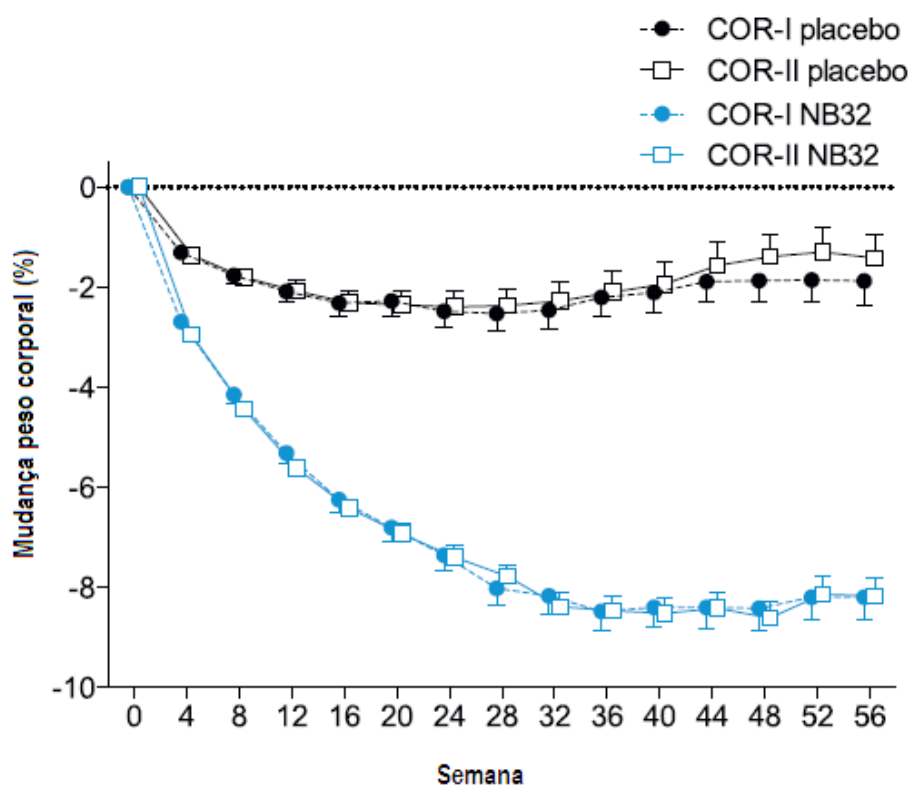


Figura 16 - Comparação da perda de peso (%) com naltrexona 32 mg/bupropiom 360 mg (NB32) nos estudos COR I e COR II.

Adaptado de: Billes, S. K., Sinnayah, P., & Cowley, M. a. (2014). Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacological Research*, 84, 1–11. doi:10.1016/j.phrs.2014.04.004

Um terceiro estudo, COR-BMOD, pretendeu estudar a eficácia e segurança de NB32, desta vez associado a um conjunto de mudanças comportamentais (dieta hipocalórica, exercício físico e terapia comportamental). Às 56 semanas de estudo, verificaram-se percentagens de perda de peso de 7,3% para o grupo que recebeu placebo e procedeu às mudanças comportamentais sugeridas e de 11,5% nos doentes que, além da mudança comportamental, receberam também o fármaco, demonstrando novamente a eficácia da combinação naltrexona/bupropiom na perda de peso e melhoria do perfil cardiovascular (Wadden et al., 2011).

Por fim, no estudo COR-Diabetes, foi estudada a segurança e eficácia de NB32 em doentes obesos diagnosticados com diabetes tipo 2, com ou sem historial terapêutico de antidiabéticos orais. Foi novamente observada uma maior percentagem de perda de peso nos doentes que receberam o fármaco face aos que receberam placebo, bem como uma melhoria no controlo da glicémia e perfil cardiovascular (Hollander et al., 2013).

Em suma, todos estes estudos demonstraram que a perda de peso com a combinação naltrexona/bupropiom, associada ou não a mudanças comportamentais, é significativa e que, além disso, se encontra associada a uma melhoria do perfil cardiovascular.

5.6.5– Efeitos Adversos

Nos estudos anteriormente referidos, os efeitos adversos mais frequentemente reportados foram: náuseas, vômitos, dores de cabeça, obstipação, tonturas e xerostomia. Estes efeitos são transitórios e ocorrem com maior frequência nas primeiras quatro semanas, quando ocorre o aumento gradual da dose (Apovian et al., 2013; Greenway et al., 2010; Hollander et al., 2013; Wadden et al., 2011).

Foi também observado um aumento transitório da pressão arterial média (cerca de 1,5 mmHg) durante as primeiras 8 semanas de tratamento, retomando os níveis basais após a 12^a semana, e diminuindo 1 mmHg no decorrer das semanas subsequentes (Greenway et al., 2010).

5.6.6– Interações

O bupropiom pode aumentar a actividade de alguns substratos da CYP2D6, como sejam os ISRS, antidepressivos tricíclicos, venlafaxina, antipsicóticos, metoprolol e antiarrítmicos como a propafenona e flecainida (Makowski et al., 2011). São também necessárias algumas precauções com a administração concomitante de bupropiom e fármacos que sofrem metabolização pela CYP2B6 (Dwoskin, Rauhut, King-Pospisil, & Bardo, 2006).

A naltrexona não apresenta interações conhecidas, não devendo ser administrada com preparações que possuam substâncias opiáceas (Halpern et al., 2011; Infarmed, 2013).

5.6.7– Contra-Indicações

A administração de Contrave® deve ser evitada em doentes medicados com iMAO, sob tratamento com opiáceos ou sujeitos a terapêutica com fármacos que diminuam o limiar convulsivante (Halpern et al., 2011; Makowski et al., 2011).

5.7 – BUPROPIOM + ZONISAMIDA (EMPATIC®)

A combinação bupropiom/zonisamida encontra-se ainda em desenvolvimento, com os ensaios clínicos de fase II já completos (Heal, Gosden, & Smith, 2012). A zonisamida é utilizada como agente anticonvulsivante e apresenta a perda de peso como efeito adverso; o bupropiom, como referido no capítulo anterior é um inibidor da recaptção de catecolaminas, desenvolvendo uma série de processos que culminam no aumento do gasto energético e diminuição da ingestão de alimentos (A. G. Powell et al., 2011).

A combinação destes dois fármacos teve como objectivo aumentar a eficácia e diminuir os efeitos adversos em comparação com a utilização de qualquer um deles em monoterapia, tornando-os assim mais toleráveis. Mais concretamente, pensa-se que o bupropiom pode contrabalançar os efeitos sedativo e depressivo induzidos pela zonisamida, enquanto que esta pode reduzir a probabilidade de ocorrência de ataques epiléticos associados ao bupropiom (Gadde, Yonish, Foust, & Wagner, 2007).

Ambos os fármacos utilizados se encontram na forma de libertação controlada.

5.7.1 – Mecanismo de Acção

O mecanismo pelo qual a zonisamida se encontra associada à perda de peso ainda não se encontra totalmente definido. Sabe-se que o seu efeito anticonvulsivante está relacionado com o bloqueio dos canais de sódio e cálcio, sabendo-se também que este fármaco apresenta uma actividade serotoninérgica e dopaminérgica dose dependente (Gadde, Franciscy, Wagner, & Krishnan, 2003).

O bupropiom, como referido na descrição do mecanismo de acção do Contrave®, actua por inibição da recaptação da dopamina e noradrenalina.

Alguns autores acreditam que, ao actuar a nível dos 3 principais neurotransmissores envolvidos na regulação do apetite e homeostase energética, esta combinação se torna eficaz no combate à obesidade e poderá levar a uma maior perda de peso do que qualquer dos fármacos usado em monoterapia (Gadde et al., 2007).

5.7.2 – Eficácia Clínica

Pelo facto de ainda se encontrar em estudo, ainda são poucos os resultados publicados relativos a esta combinação.

Num estudo com a duração de 12 semanas foi comparada a eficácia de zonisamida em monoterapia face à combinação zonisamida/bupropiom em 18 mulheres obesas (IMC médio de 36,8 kg/m²). A dose de zonisamida foi aumentada ao longo das primeiras 4 semanas, iniciando com 100 mg/dia e atingindo a dose pretendida (400 mg/dia) na quarta semana de estudo; o bupropiom foi iniciado com 100 mg/dia e atingiu a dose pretendida (200 mg/dia) no início da terceira semana de estudo, mantendo-a até ao final das 12 semanas (Gadde et al., 2007).

Para os indivíduos que terminaram o estudo, a perda de peso para o grupo que recebeu a combinação foi de 8,1 kg *versus* 3,0 kg perdidos pelo grupo que recebeu apenas a zonisamida (Figura 17) (Gadde et al., 2007).

Em Setembro de 2009, a companhia farmacêutica responsável pelo desenvolvimento desta combinação (*Orexigen Therapeutics*) divulgou os resultados de um estudo de fase IIb, com a duração de 24 semanas (Orexigen Therapeutics, 2009).

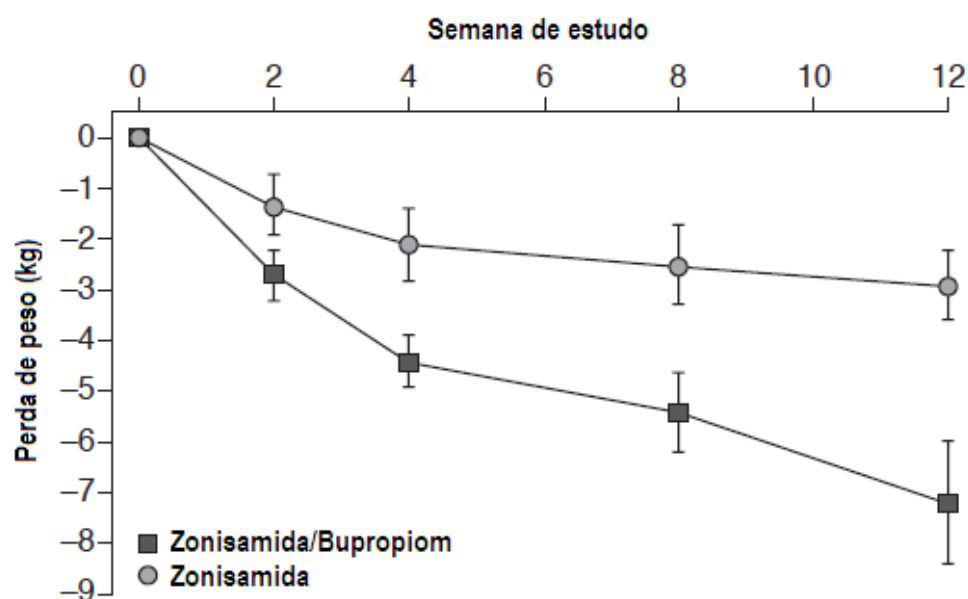


Figura 17 - Mudanças no peso corporal, ao longo de 12 semanas, em mulheres obesas que receberam Zonisamida (monoterapia) ou a combinação Bupropiom/Zonisamida. Adaptado de: Gadde, K. M., Yonish, G. M., Foust, M. S., & Wagner, H. R. (2007). Combination therapy of zonisamide and bupropion for weight reduction in obese women: a preliminary, randomized, open-label study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(8), 1226–9. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17854247>

Neste estudo, o principal objectivo foi demonstrar que Empatic® resultava numa maior perda de peso do que qualquer um dos fármacos usados isoladamente. O ensaio incluía 6 diferentes grupos em estudo: placebo, bupropiom 360 mg em monoterapia, zonisamida 120 mg e 360 mg em monoterapia e duas diferentes doses da combinação dos dois fármacos (Empatic® 120 (bupropiom 360 mg/zonisamida 120 mg) e Empatic® 360 (bupropiom 360 mg/zonisamida 360 mg). Os resultados encontram-se indicados na Tabela 7 (Orexigen Therapeutics, 2009).

Tabela 7 - Resultados do ensaio de fase IIb para o fármaco Empatic® (Bupropiom/Zonisamida)

Grupo em estudo	Mudança no peso corporal (%)
Placebo	-1,4%
Zonisamida 120 mg	-3,2%
Zonisamida 360 mg	-5,3%
Bupropiom 360 mg	-2,3%
Empatic® 120	-6,1%
Empatic® 360	-7,5%

Retirado de: Orexigen Therapeutics. (2009). *Orexigen(R) Therapeutics Phase 2b Trial for Empatic(TM) Meets Primary Efficacy Endpoint Demonstrating Significantly Greater Weight Loss Versus Comparators in Obese Patients*. Disponível em http://ir.orexigen.com/phoenix.zhtml?c=207034&p=irol-newsArticle_print&ID=1336796&highlight=

É ainda de notar que a perda de peso com esta combinação se demonstrou progressiva e que no final das 24 semanas ainda não tinha atingido o estado estacionário, sugerindo que, em estudos com maior período de duração, a perda de peso observada pode ser superior (Kennett & Clifton, 2010; A. G. Powell et al., 2011).

Foi também observada uma diminuição no perímetro abdominal, nível de triglicéridos, resistência à insulina e pressão arterial (Orexigen Therapeutics, 2009).

5.7.3 – Efeitos Adversos

As reacções adversas mais frequentemente reportadas foram: cefaleia, insónia e náuseas, sendo que a urticária foi uma das razões que levou alguns indivíduos a descontinuar o estudo (Heal et al., 2012; Kennett & Clifton, 2010; A. G. Powell et al., 2011).

Apesar de se apresentar como uma combinação promissora para o controlo da obesidade, existem, ainda, alguns aspectos relativos à segurança desta combinação que necessitam de ser estudados com maior detalhe em futuros estudos de fase III, como sendo os efeitos do bupropiom a nível cardíaco e a possível ocorrência de défice cognitivo, teratogenicidade e/ou alterações de humor por parte da zonisamida.

5.8 – OUTROS FÁRMACOS EM ESTUDO

Nos dias de hoje, encontra-se uma grande variedade de moléculas nas mais diversas fases de estudo.

5.8.1 - TESOFENSINA

A tesofensina é uma molécula que actua no bloqueio da recaptação de três monoaminas: serotonina, dopamina e noradrenalina e que foi originalmente desenvolvida para o tratamento da doença de Parkinson e da doença de Alzheimer (Kang & Park, 2012; A. G. Powell et al., 2011). Em estudos já publicados, este fármaco apresentou uma acção promissora na indução da perda de peso, tanto em ratinhos como em humanos (Arne Astrup et al., 2008; H. H. Hansen et al., 2010).

O ensaio de fase IIb (TIPO-1), já publicado para este fármaco, teve a duração de 24 semanas, foi conduzido em cerca de 200 indivíduos obesos e teve como principal objectivo estudar a percentagem de perda de peso produzida por diferentes doses de tesofensina (0,25 mg, 0,5 mg e 1 mg) face a placebo (Arne Astrup et al., 2008). No final do ensaio, obtiveram-se perdas de peso na ordem dos 4,5 kg, 9,1 kg e 10,6 kg para uma dose diária de tesofensina de 0,25 mg, 0,5 mg e 1 mg respectivamente (Heal et al., 2012).

Os efeitos adversos mais frequentemente reportados para este fármaco foram xerostomia, náuseas, tonturas, obstipação e dor abdominal (A. G. Powell et al., 2011). A frequência cardíaca não mostrou um aumento significativo para as doses de 0,25 e 0,5 mg, mas para a dose diária de 1 mg registou-se um aumento de até 8,5 bpm (Arne Astrup et al., 2008; A. G. Powell et al., 2011).

Segundo a companhia farmacêutica responsável pela investigação e desenvolvimento deste fármaco (NeuroSearch), os estudos de fase III aprovados pela EMA e FDA estão prontos a iniciar e consistem em 2 estudos tradicionais, com a duração de um ano, envolvendo uma população obesa com e sem comorbilidades associadas (diabetes tipo 2 e/ou dislipidémia, por exemplo) e um outro estudo com a duração de mais de 2 anos e envolvendo cerca de 6000 doentes, com o intuito de estudar o impacto cardiovascular deste fármaco em indivíduos que apresentem história de doença a este nível (Kang & Park, 2012; NeuroSearch, s.d.).

5.8.2 – ANÁLOGOS DO GLP-1

Os análogos do GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1) constituem, nos dias de hoje, um importante alvo de estudo no que diz respeito ao seu potencial enquanto agentes anti-obesidade. O GLP-1 é uma hormona libertada essencialmente pelas células enteroendócrinas tipo L do intestino delgado, quando ocorre um aporte nutricional e quando se encontram presentes nutrientes no lúmen intestinal (Neff & Kushner, 2010; Troke, Tan, & Bloom, 2014). As suas acções fisiológicas são o estímulo da libertação de insulina pelas células pancreáticas β , inibição da libertação de glucagon pelas células α pancreáticas, promover um atraso no esvaziamento gástrico e também a supressão do apetite (Troke et al., 2014). A hormona em si é fácil e rapidamente degradável pelas proteases sanguíneas, predominantemente pela dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), o que torna a sua eficácia limitada. A estratégia utilizada para contornar este facto foi o

desenvolvimento de análogos desta hormona, resultantes de alterações na cadeia de aminoácidos, como se pode observar na Figura 18 (Lorenz, Evers, & Wagner, 2013).

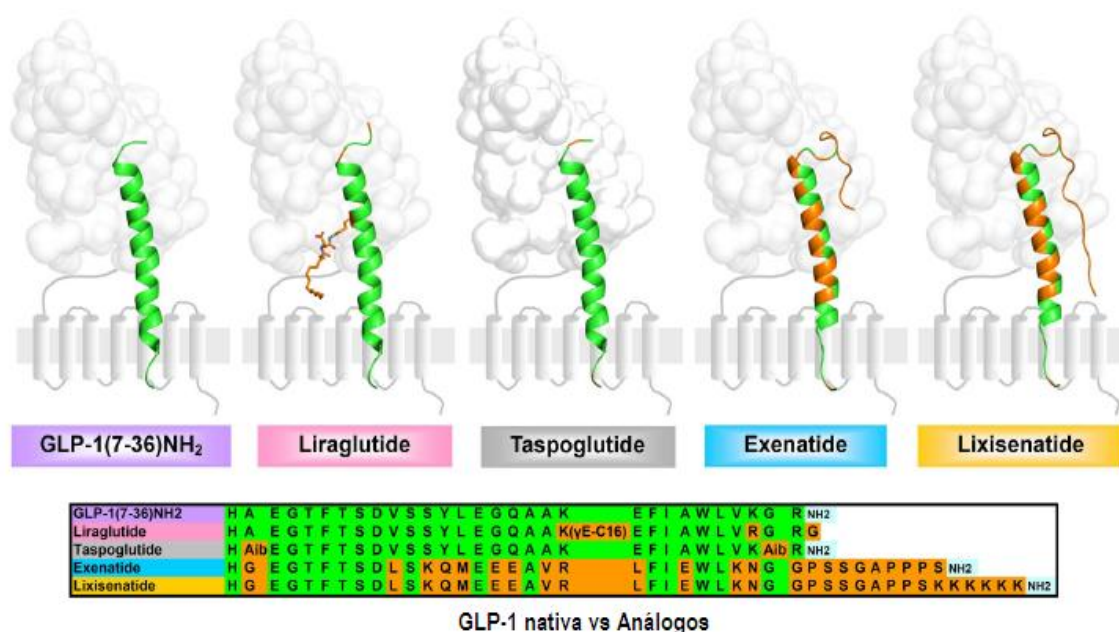


Figura 18 - Estruturas da GLP-1 nativa e seus análogos.

(Mudanças na sua sequência de aminoácidos indicadas a laranja)

Retirado de: Lorenz, M., Evers, A., & Wagner, M. (2013). Recent progress and future options in the development of GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(14), 4011–8. doi:10.1016/j.bmcl.2013.05.022

Actualmente, tanto na Europa como nos EUA, e com a indicação para o tratamento da diabetes tipo 2 já se encontram em comercialização o exenatide, (Byetta®), exenatide sob a forma de libertação prolongada que permite uma única injeção semanal (Bydureon®), liraglutide (Victoza®) e albiglutide (Eperzan® ou Tanzeum® nos EUA); o lixisenatide (Lyxumia®) encontra-se apenas autorizado para comercialização na UE, o taspoglutide chegou até aos ensaios de fase III, mas os estudos que tiveram que ser descontinuados devido ao grande número de eventos adversos. Existem ainda outros análogos do GLP-1 que se encontram em diversas fases de ensaios clínicos (Lorenz et al., 2013; Troke et al., 2014; van Bloemendaal, Ten Kulve, la Fleur, Ijzerman, & Diamant, 2014).

Uma grande parte da informação relacionada com a acção dos análogos desta hormona na perda de peso, provém dos ensaios clínicos realizados em indivíduos com diabetes tipo 2, cujo principal objectivo consistia na análise da eficácia a nível do

controlo da glicémia, tendo-se verificando simultaneamente uma perda de peso nestes indivíduos, revelando assim o potencial destes fármacos enquanto terapêutica contra a obesidade (Monami, Dicembrini, Marchionni, Rotella, & Mannucci, 2012).

Os resultados de uma meta-análise evidenciaram que o tratamento com análogos do GLP-1 (liraglutide e exenatide) se encontra relacionado com a perda de peso em pacientes com excesso de peso ou obesos, com ou sem diabetes mellitus tipo 2, conduzindo a perdas de peso médias de 2,8 e 3,2 kg, respectivamente e também a melhorias nos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica, colesterol e glicémia (Vilsbøll, Christensen, Junker, Knop, & Gluud, 2012).

Os efeitos adversos respeitantes a esta classe de fármacos são essencialmente de natureza gastrointestinal (náuseas, dor abdominal e vómitos) e é necessária alguma precaução aquando da utilização destas moléculas em indivíduos com história de pancreatite (Garber, 2011; Unger, 2011).

O liraglutide 3 mg para o controlo da obesidade foi submetido pela Novo Nordisk® às entidades reguladoras do medicamento, tanto a nível europeu como nos EUA, encontrando-se actualmente sob avaliação das mesmas (Novo Nordisk, s.d.).

No presente ano, decorre um ensaio clínico de fase III que visa determinar, entre outros parâmetros, se indivíduos obesos não diabéticos tratados com exenatide, em comparação com aqueles tratados com placebo, apresentam maior percentagem de peso perdido durante 24 semanas, e se a mesma se mantém numa extensão de outras 24 semanas. Este ensaio tem data prevista de término em 2016 (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2014).

5.8.3 – CETILISTATO

O cetilistato é uma molécula similar ao orlistato e o seu mecanismo de acção também reside na inibição da lipase pancreática. A inibição desta enzima faz com que os triglicéridos provenientes da dieta sejam excretados nas fezes, uma vez que não foram hidrolisados em ácidos gordos absorvíveis pela lipase (Kang & Park, 2012).

A eficácia e segurança deste fármaco foram estudadas em dois ensaios clínicos de fase II, actualmente já publicados. Num dos ensaios, o objectivo principal foi quantificar a perda de peso perdida em três diferentes doses de cetilistato (60 mg, 120 mg ou 240 mg três vezes por dia (*t.i.d.*)) durante 12 semanas face a placebo. Os resultados indicaram que a perda de peso é significativa e semelhante nas três doses em

estudo (60mg *t.i.d.* -3.3 kg; 120mg *t.i.d.* -3.5 kg; 240mg *t.i.d.* -4.1 kg) (Figura 19) e ainda a redução dos níveis de colesterol total e LDL entre 3-11%. A percentagem de indivíduos a abandonar o estudo devido ao perfil de efeitos adversos deste fármaco demonstrou-se semelhante entre os grupos (fármaco vs placebo), e estes foram maioritariamente de natureza gastrointestinal, destacando-se aumento do número de defecações, fezes moles, dor abdominal, flatulência e esteatorreia (P Kopelman et al., 2007).

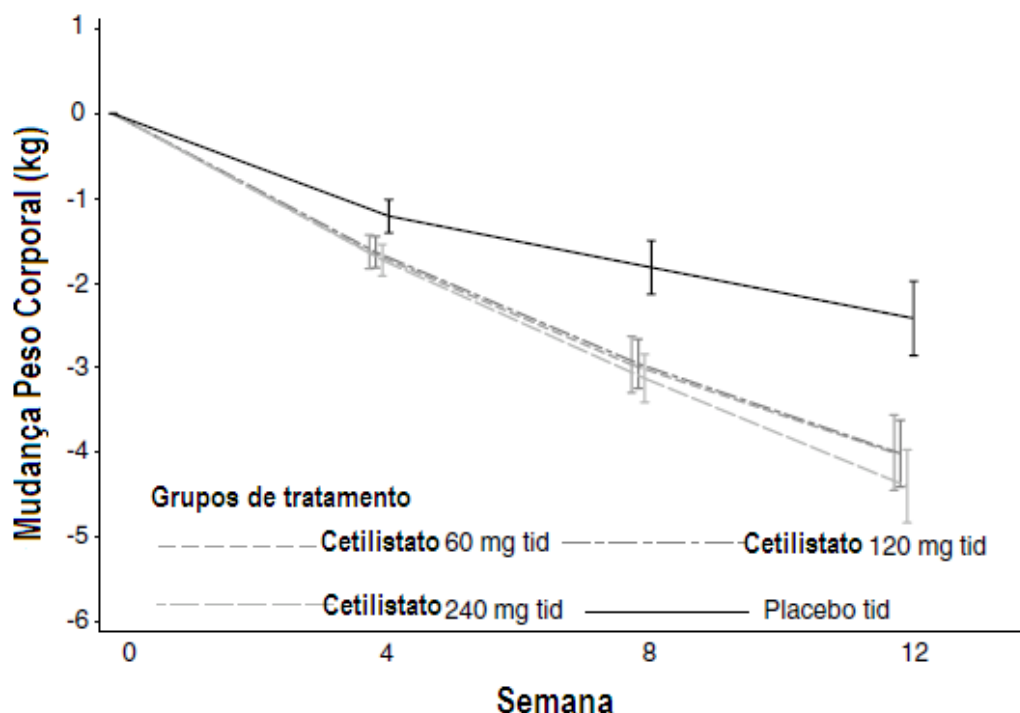


Figura 19 - Perfil de perda de peso média com cetilistato (60, 120 ou 240 mg) face a placebo durante a extensão do estudo (12 semanas).

Adaptado de: Kopelman, P., Bryson, A., Hickling, R., Rissanen, A., Rossner, S., Toubro, S., & Valensi, P. (2007). Cetilistat (ATL-962), a novel lipase inhibitor: a 12-week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients. *International Journal of Obesity*, 31(3), 494–9. doi:10.1038/sj.ijo.0803446

Um outro ensaio de fase II, também com a duração de 12 semanas, avaliou a eficácia e segurança do cetilistato (40 mg, 80 mg ou 120 mg *t.i.d.*) face a placebo e ao orlistato (120 mg *t.i.d.*) em cerca de 612 indivíduos obesos, diabéticos e que se encontravam a tomar metformina. A perda de peso atingida nos indivíduos que receberam cetilistato 80 e 120 mg foi significativa em comparação com os que receberam placebo (3,85 kg, 4,32 kg e 2,86 kg, respectivamente) e foi semelhante à atingida pelos que receberam orlistato (3,78 kg) (Figura 20). Para a dose de 40 mg, a

perda de peso foi idêntica à apresentada pelo placebo. Os efeitos adversos reportados foram, maioritariamente de natureza gastrointestinal, e ocorreram com maior frequência no grupo do cetilistato se comparado com o placebo, mas foram cerca de 30% menos frequentes se comparados com o grupo que recebeu orlistato (Peter Kopelman et al., 2010).

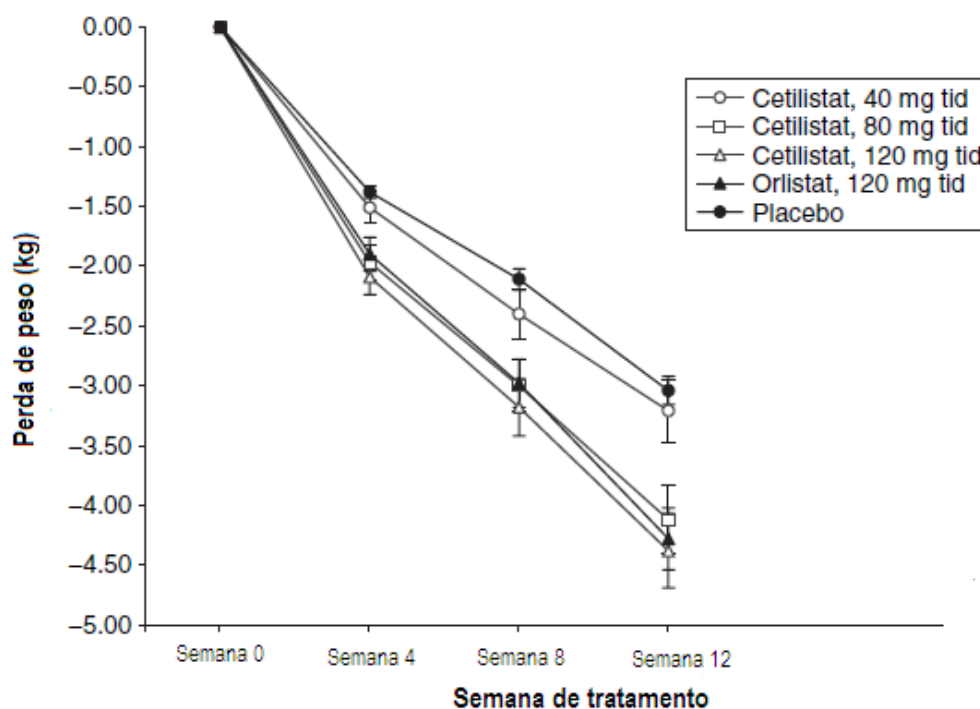


Figura 20 - Perfil de perda de peso média com cetilistato (40, 80 ou 120 mg) face a placebo e orlistato (120 mg) durante a extensão do estudo (12 semanas).

Adaptado de: Kopelman, P., Groot, G. D. H., Rissanen, A., Rossner, S., Toubro, S., Palmer, R., ... Hickling, R. I. (2010). Weight loss, HbA1c reduction, and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics: comparison with orlistat (Xenical). *Obesity*, 18(1), 108–15. doi:10.1038/oby.2009.155

O pedido de aprovação deste fármaco foi submetido ao Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-estar japonês, com base nos resultados de três estudos de fase 3 realizados no Japão e conduzidos em indivíduos obesos e com diabetes tipo 2 e dislipidémias. Relativamente à eficácia deste fármaco, os resultados de um dos estudos, com a duração de 52 semanas indicaram que o cetilistato apresentava maior eficácia que placebo, com percentagens de perda de peso de 2.776% para o cetilistato e 1.103% com o placebo. Foram também observadas reduções significativas nos níveis de Hb1Ac e colesterol LDL nos indivíduos tratados com cetilistato. Quanto ao perfil de segurança

deste fármaco, este mostrou ser bem tolerado em todos os estudos conduzidos (Norgine BV & Takeda Pharmaceutical Company Limited, 2012).

As farmacêuticas Norgine e Takeda anunciaram em Setembro de 2013 que o fármaco Cetilistato 120 mg, de nome comercial Oblean® e indicado para o tratamento da obesidade com complicações, recebeu aprovação para comercialização pelas entidades regulatórias japonesas (Takeda Pharmaceutical Company Limited & Norgine BV, 2013).

5.8.4 – PRAMLINTIDE + METRELEPTINA

O pramlintide é um análogo sintético da amilina, cujas principais acções são a regulação dos níveis pós prandiais de glucose e glucagon, induzir a saciedade e promover um atraso no esvaziamento gástrico (Hoogwerf, Doshi, & Diab, 2008).

Este análogo já se encontra comercializado nos EUA (Symlin®) para a terapêutica da diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2 que necessite de terapêutica de insulina e o seu uso encontra-se associado a reduções nos níveis de Hb1Ac, melhorias no perfil lipídico e ainda perda de peso (Hoogwerf et al., 2008; A. G. Powell et al., 2011).

Como referido no capítulo 2, a leptina é uma hormona secretada predominantemente pelos adipócitos e cujas concentrações plasmáticas se encontram aumentadas na maioria dos indivíduos obesos, devido à grande percentagem de tecido adiposo que estes apresentam (Mantzoros et al., 2011). Quando existe uma abundância de reservas de energia disponíveis, a leptina envia o sinal para o sistema nervoso central, restringindo a ingestão de alimentos e induzindo o gasto energético (Yang & Barouch, 2007).

O facto de se verificarem grandes concentrações de leptina em indivíduos obesos pode indicar que esta hormona não se encontra a exercer o seu efeito na redução do peso corporal, sugerindo que os indivíduos obesos podem ser resistentes a esta hormona, o que torna a administração exógena de leptina nestes indivíduos relativamente pouco eficaz (Misra, 2013; A. G. Powell et al., 2011).

O potencial terapêutico da interacção da amilina e leptina tornou-se então uma área de interesse, na medida em que se pensou que os seus efeitos pudessem ser sinérgicos ou aditivos, o que ficou demonstrado por estudos conduzidos por Roth e seus colegas, que apresentaram evidências clínicas e não-clínicas que a acção da leptina é, pelo

menos, em parte restaurada pelo agonismo da amilina em ratinhos (A. G. Powell et al., 2011; Roth et al., 2008).

Os estudos em humanos vieram também apoiar aquilo que ficou evidenciado nos estudos conduzidos em ratinhos. Num ensaio clínico de fase 2 com a duração de 24 semanas, os indivíduos obesos foram submetidos a um período inicial de 4 semanas em que todos receberam pramlintide (180 µg, *b.i.d* durante 2 semanas e 360 µg nas restantes duas semanas), de seguida apenas os indivíduos que perderam entre 2 a 8% do seu peso corporal foram randomizados de forma a receberem pramlintide (360 µg, *b.i.d*), metreleptina (5 mg, *b.i.d*) ou a combinação dos dois. A combinação originou uma perda de peso significativamente mais elevada (12.7%) em comparação com a monoterapia de pramlintide (8.4%) ou metreleptina (8.2%) (Ravussin et al., 2009).

Noutro estudo, também de fase 2 e com a duração de 28 semanas, os indivíduos em estudo foram submetidos a terapêutica com placebo durante 1 semana e só depois foram randomizados entre 8 diferentes grupos: (1) placebo, (2) pramlintide 360 µg, *b.i.d*, (3) metreleptina 5 mg *b.i.d*, (4) pramlintide 180 µg + metreleptina 2,5 mg *b.i.d*, (5) pramlintide 180 µg + metreleptina 5 mg *b.i.d*, (6) pramlintide 360 µg + metreleptina 1,25 mg *b.i.d*, (7) pramlintide 360 µg + metreleptina 2,5 mg *b.i.d*, (8) pramlintide 360 µg + metreleptina 5 mg *b.i.d*. Os resultados deste estudo encontram-se indicados na Tabela 8 (AstraZeneca, 2009; A. G. Powell et al., 2011).

Tabela 8 - Resultados de um ensaio de fase 2 para a combinação pramlintide/metreleptina,

	Placebo	Pramlintide (P)	Metreleptina (M)	P 180 µg + M 2,5 mg	P 180 µg + M 5 mg	P 360 µg + M 1,25 mg	P 360 µg + M 2,5 mg	P 360 µg + M 5 mg
Número de participantes	47	51	41	47	46	45	45	38
Média (%) de peso perdido	2.01	5.47	5.83	6.85	6.61	6.39	6.98	7.02

Adaptado de: AstraZeneca. (2009). Study to Examine Safety, Tolerability, and Effect on Body Weight of Metreleptin Administered in Conjunction With Pramlintide in Obese and Overweight Subjects. *ClinicalTrials.gov*. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00673387?term=NCT00673387&rank=1>

Os efeitos adversos desta combinação são geralmente moderados e consistentes com aqueles reportados para cada um dos fármacos, sendo estes náusea e reacções no local de injeção (Chan, Roth, & Weyer, 2009).

Em 2011, foi anunciado pelas companhias farmacêuticas Amylin e Takeda que o desenvolvimento da combinação pramlintide/metreleptina seria descontinuado, mesmo antes de atingir os ensaios de fase 3 (Amylin Pharmaceuticals & Takeda Pharmaceutical Company Limited, 2011; Merlino, Blomain, Aing, & Waldman, 2014).

5.8.5 – LIGANDOS DOS RECEPTORES DO NEUROPEPTIDO Y

O neuropeptido Y (NPY) é um péptido de 36 aminoácidos que desencadeia efeitos fisiológicos como estimular a ingestão de alimentos, inibir o gasto energético e consequentemente aumentar o peso corporal pela interacção com diferentes sub-tipos de receptores, Y1 a Y6, localizados no hipotálamo (Heal et al., 2012; Parker, Heek, & Stamford, 2002). Os efeitos orexígenos deste neuropeptido anteriormente referidos são mediados essencialmente pelos receptores Y1 e Y5, tornando-os um alvo terapêutico de interesse para o desenvolvimento de fármacos anti-obesidade (Misra, 2013).

Os antagonistas dos receptores Y5, em especial o composto MK-0557, apesar de se mostrar promissor nos estudos efectuados em ratinhos, os resultados de um ensaio clínico com a duração de 52 semanas face a placebo vieram demonstrar que a perda de peso induzida por este fármaco, ainda que superior à do placebo, não se mostrou clinicamente significativa (Erondy et al., 2006).

O composto NGD 95-1, antagonista dos receptores Y1, co-desenvolvido pelas farmacêuticas Neurogen e Pfizer foi avaliado em ensaios clínicos de fase 1, mas não continuou a ser desenvolvido pelo facto de, durante o ensaio, se observar um aumento dos níveis de enzimas hepáticas (Misra, 2013).

O velneperit é um agonista dos receptores Y5, bloqueando a ligação do NPY a estes receptores, controlando assim a ingestão e gasto energéticos. A eficácia e segurança do velneperit foram avaliadas, ao longo de um ano, em dois estudos distintos, abrangendo uma população total de 1.566 indivíduos obesos. Estes indivíduos foram submetidos, em cada um dos estudos, a diferentes condições. Um dos estudos combinou duas diferentes doses do fármaco (800 mg ou 1600 mg diários) com uma dieta reduzida em calorias (RCD; 800 kcal/dia) num total de 60 semanas, face a placebo. Os resultados

deste estudo mostraram que os indivíduos sujeitos à dose mais baixa do fármaco perderam, em média, 3.8 kg do seu peso corporal *versus* 0.8 kg perdidos no grupo que recebeu placebo. Os resultados da dose superior não foram reportados (A. G. Powell et al., 2011). No segundo estudo, os indivíduos poderiam ser randomizados em um de três braços, como representado na Figura 21.

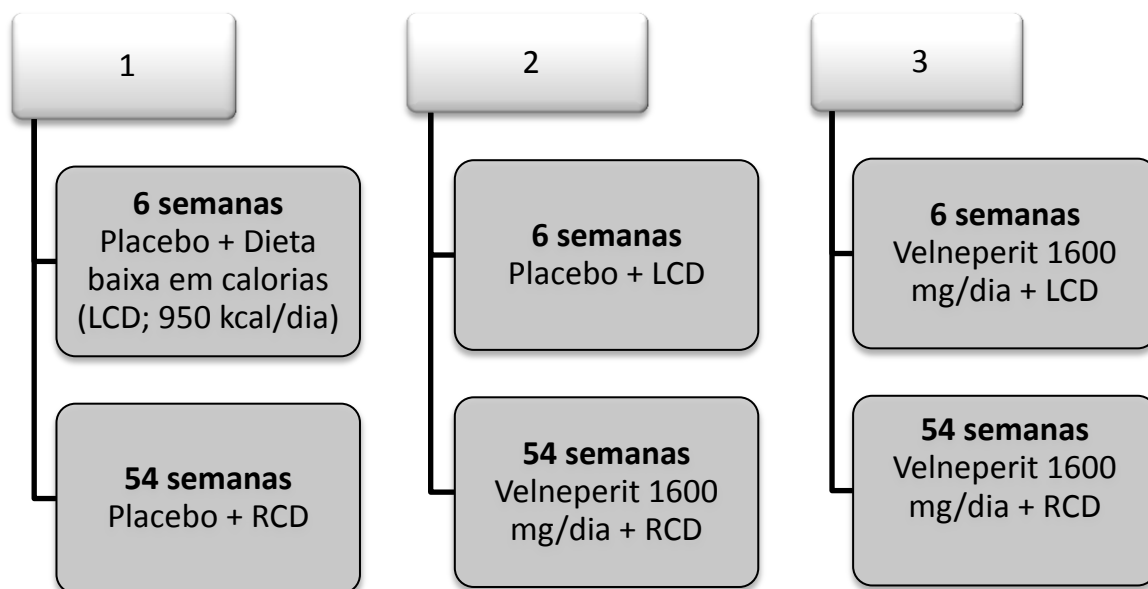


Figura 21 - Desenho de um dos estudos que visou estudar a eficácia e segurança do velneperit, um antagonista dos receptores Y5 no NPY.

Adaptado de: Powell, A. G., Apovian, C. M., & Aronne, L. J. (2011). New drug targets for the treatment of obesity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 90(1), 40–51. doi:10.1038/clpt.2011.82

Neste estudo, os indivíduos que receberam o fármaco (grupos 2 e 3) apresentaram significativas reduções no peso corporal face ao grupo que recebeu apenas placebo. O grupo que apresentou melhores resultados foi aquele que recebeu placebo + velneperit, com perdas de peso na ordem dos 7 kg, face aos 4.3 kg perdidos pelos indivíduos tratados apenas com placebo (A. G. Powell et al., 2011).

Ao contrário dos receptores Y1 e Y5, os receptores Y2 e Y4, quando activados, produzem um efeito anorexígeno através da inibição pré-sináptica da libertação do NPY (Witkamp, 2011). O péptido YY (PYY₃₋₃₆) actua estimulando os receptores Y2, mas num ensaio clínico de 12 semanas em que foi estudada a eficácia e segurança de uma formulação nasal deste composto, os resultados mostraram-se novamente com pouca relevância clínica (Gantz et al., 2007; Heal et al., 2012).

O obinepitide (TM30338) é um análogo sintético de duas hormonas que são libertadas durante a ingestão de alimentos e actuam como sinais de saciedade (PYY₃₋₃₆ e polipéptido pancreático) e possui como principal mecanismo de acção o agonismo duplo dos receptores Y2 e Y4, resultando em perdas de peso consideráveis em ratinhos obesos (Heal et al., 2012; A. G. Powell et al., 2011). Os ensaios clínicos conduzidos em humanos reportaram que este fármaco é geralmente bem tolerado e que suprime a ingestão de alimentos até 9 horas após a sua administração, que é feita por uma injeção subcutânea (Heal et al., 2012). No presente ano, este fármaco encontra-se ainda em desenvolvimento (M. K. Sharma, Murumkar, Kanhed, Giridhar, & Yadav, 2014).

5.8.6 – OUTROS FÁRMACOS EM FASES PRECOSES DE DESENVOLVIMENTO

5.8.6.1 – RM-493

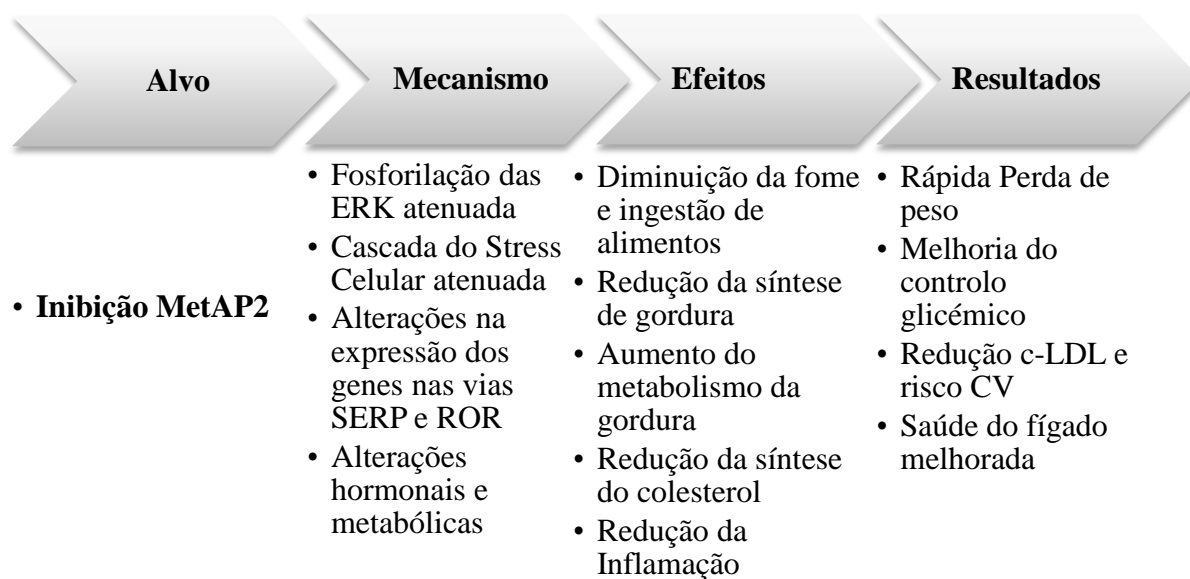
O composto RM-493 é uma molécula desenvolvida para o tratamento de obesidade em indivíduos com deficiência genética na via dos receptores tipo 4 da melancortina (MC4R), que actua como agonista a nível destes mesmos receptores (Manning, Pucci, & Finer, 2014; Rhythm Pharmaceuticals, 2013). Os MC4R são os principais receptores de melancortina envolvidos na regulação da ingestão alimentar e do gasto energético e a sua actividade é mediada pelos agonistas endógenos α -MSH, β -MSH e γ -MSH, e ainda pelo antagonista AgRP (Heal et al., 2012; Kievit et al., 2013). Mutações a nível destes receptores e sua sinalização estão associadas a um aumento da ingestão de alimentos, diminuição do gasto energético e constituem uma causa genética frequente, embora heterogénea, de obesidade. Por este facto, os MC4R constituem um alvo terapêutico bastante promissor (Misra, 2013; Vaisse et al., 2000). O fármaco RM-493 encontra-se actualmente sob ensaios clínicos de fase 2, onde se pretende avaliar a percentagem de perda de peso (eficácia), a segurança e a farmacocinética de uma formulação para injeção subcutânea em indivíduos obesos sem outras patologias associadas (Rhythm Metabolic, 2012, 2014).

5.8.6.2 – BELORANIB

O beloranib é um análogo da fumagilina que foi originalmente desenvolvido como um inibidor da angiogénese para o tratamento ao cancro. É o primeiro da classe de fármacos anti-obesidade a apresentar um mecanismo de acção que envolve a inibição da metionina aminopeptidase (MetAP2) (Joharapurkar, Dhanesha, & Jain, 2014;

Zafgen, s.d.-a). Ainda não se encontra totalmente elucidada a forma como a MetAP2 induz a redução do peso corporal, mas pensa-se que uma das acções chave seja a supressão da actividade das cinases extracelulares reguladas por sinal 1 e 2 (ERK1 e 2), enzimas envolvidas no *stress* celular (Joharapurkar et al., 2014). O *stress* celular está envolvido na sobreprodução de gordura pelo fígado e redução da disponibilidade da gordura no tecido adiposo; na prática, o organismo não permite que as calorias armazenadas sejam utilizadas enquanto fonte de energia. Os mecanismos pelos quais este fármaco é capaz de reduzir o peso corporal encontram-se mais detalhados na Tabela 9, mas de uma forma geral o Beloranib reduz a actividade dos mediadores do *stress* celular, restaurando o equilíbrio da produção e utilização da gordura e reduzindo a inflamação (Zafgen, s.d.-b).

Tabela 9 - Mecanismo de acção dos inibidores da MetAP2 e seu impacto na obesidade.



Adaptado de: Zafgen. (s.d.-b). Our Science - Mechanism of Action. Disponível em <http://zafgen.com/zafgen/our-approach/the-science>

A eficácia e segurança deste fármaco foram avaliadas em três ensaios clínicos de fase 1. O primeiro destes revelou que o beloranib numa dose de 0,9 mg/m² é geralmente bem tolerado, com perdas de peso na ordem dos 3 % aos 26 dias, em comparação com placebo, em indivíduos com obesidade severa. Foram também relatadas diminuições consideráveis nos níveis de triglicéridos e colesterol-LDL. No segundo estudo, foi avaliada a eficácia, segurança e tolerabilidade de diferentes doses do fármaco (0,9

mg/m², 3 mg/m² ou 6 mg/m²) face a placebo; o fármaco era administrado por via intravenosa, 2 vezes por semana, em mulheres com obesidade severa, durante 25 dias. Estas mulheres foram aconselhadas a manter os seus hábitos alimentares e de exercício físico. Tal como o estudo anterior, a média de perda de peso nas mulheres a receber o fármaco foi notoriamente superior (4,3 kg) face às que receberam placebo (0,6kg). Os efeitos adversos que foram reportados com maior frequência foram: náuseas, dores de cabeça e lesões no local da injeção (Joharapurkar et al., 2014). Por fim, o terceiro estudo teve um desenho bastante semelhante ao anterior, mas foram estudados doses de fármaco inferiores (0,1 mg/m², 0,3 mg/m² ou 0,9 mg/m²) face a placebo, durante 4 semanas. As perdas de peso obtidas com as doses de 0,1 e 0,3 mg/m² foram semelhantes às obtidas com o placebo (0,6 kg), enquanto que as mulheres que receberam a dose superior apresentaram uma perda de 3,8 kg do seu peso corporal (Hughes et al., 2013).

Em Novembro de 2013, foram publicados os resultados do ensaio clínico de fase 2 conduzido pela farmacêutica Zafgen Inc. Este estudo avaliou, durante 12 semanas, três diferentes doses de beloranib (0,6 mg, 1,2 mg, 2,4 mg) face a placebo, com perdas de peso de 5,5 kg, 6,9 kg, 10,9 kg e 0,4 kg, respectivamente (Joharapurkar et al., 2014). De acordo com o publicado pela Zafgen Inc., a companhia farmacêutica encontra-se a desenvolver este fármaco para diferentes indicações, como sejam a obesidade associada a lesões hipotalâmicas, cujas previsões são de iniciar os estudos de fase 2a ainda no corrente ano e a obesidade severa, para a qual os ensaios de fase 2b têm previsão de início também no corrente ano. A mesma companhia encontra-se ainda a efectuar ensaios pré-clínicos a inibidores da MetAP2 de segunda geração, indicadas para a obesidade em geral (Zafgen, 2014).

5.8.6.3 – POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS

O sistema nervoso central e péptidos localizados no sistema gastrointestinal constituem em actualmente um promissor alvo terapêutico, com numerosas moléculas a serem desenvolvidas ou investigadas. Alguns exemplos destas moléculas e seus alvos terapêuticos encontram-se enunciados na Tabela 10.

Tabela 10 - Fármacos contra a obesidade que se encontram em investigação ou desenvolvimento.

Mecanismo de Acção	Fármaco(s)	Actual fase de estudos	Referência
Análogos da Oxitomodulina	OAP – 189	Estudos de fase 1 abandonados	(Misra, 2013; Pfizer, 2011)
Agonistas dos receptores adrenérgicos β -3	ATH-X105 LY377604 KRP-204	Fase 2	(M. K. Sharma et al., 2014)
Antagonistas dos receptores MCH1	NGD-4715	Fase 2	(M. K. Sharma et al., 2014)
Antagonistas dos receptores 5HT ₆	BVT.74316 PRX-07034	Fase 1	(M. K. Sharma et al., 2014)
	AMR-SIX-1	Em estudo	(Heal et al., 2012)
Antagonistas dos receptores D3 da dopamina	GSK598809	Fase 1	(GlaxoSmithKline, 2011; M. K. Sharma et al., 2014)
Antagonistas dos receptores Y5 do neuropeptído Y	S234462	Fase 1	(Heal et al., 2012)
Antagonistas dos receptors opióides μ	GSK 1521498	Fase 1	(Heal et al., 2012; M. K. Sharma et al., 2014)
Inibidor do peptídeo de Agouti (AgRP)	TPN-435	Fase 1	(M. K. Sharma et al., 2014)
Inibidores da diacilglicérido acetiltransferase (DGAT1)	AZD7687	Fase 1	(M. K. Sharma et al., 2014)
	PF-04620110		
Inibidores do co-transportador sódio/glucose (SGLT ₂)	PF-04971729	Fase 1	(M. K. Sharma et al., 2014)
Agonistas dos receptores de histamina H1/antagonista H3	Beta-histina	Fase 2	(Heal et al., 2012; OBEcure Ltd., 2007, 2009)

5.9 – FÁRMACOS UTILIZADOS *OFF-LABEL*

A prescrição de medicamentos “*off-label*” inclui o uso de um determinado medicamento para uma indicação diferente daquela para a qual o medicamento se encontra comercializado, utilização de doses ou períodos de tratamento diferentes dos recomendados, utilização de um medicamento não aprovado em certas populações de pacientes (como sejam idosos, crianças, grávidas) ou utilização intencional num doente que tem uma contra-indicação conhecida (Howland, 2012).

Alguns exemplos de fármacos utilizados *off-label* são: a fluoxetina, um inibidor selectivo da recaptação da serotonina, utilizado para o tratamento da depressão. A sua acção no centro do apetite, localizado no hipotálamo, resulta numa diminuição do apetite, diminuição da ingestão calórica e consequentemente perda de peso corporal nos primeiros 6-12 meses (Afkhani-Ardekani & Sedghi, 2005; “Diet, Drugs and Surgery for Weight Loss,” 2008; Yanovski & Yanovski, 2014).

A metformina, um antidiabético oral da classe das biguanidas, demonstrou ser capaz de produzir pequenas perdas de peso, cerca de 2%, em relação ao placebo. Este fármaco mostrou também ser capaz de diminuir ou atenuar os ganhos de peso associados ao tratamento com fármacos antipsicóticos ou agentes estabilizadores de humor (Maayan, Vakhrusheva, & Correll, 2010; Yanovski & Yanovski, 2014). Uma revisão da literatura examinou a eficácia e segurança da metformina para o tratamento da obesidade em crianças com menos de 18 anos, concluindo que este fármaco tem a capacidade de baixar o IMC quando combinado com uma dieta hipocalórica e hábitos de exercício físico (McDonagh, Selph, Ozpinar, & Foley, 2014).

A zonisamida e o topiramato são fármacos anti-epilépticos e anticonvulsivantes que também induzem a perda de peso, e que se encontram a ser estudados para o tratamento da obesidade em combinação com outras moléculas. O mesmo sucede com os antidiabéticos exenatide e pramlintide, e para o bupropiom, um fármaco antidepressivo e adjuvante de programas para cessação do consumo de nicotina (“Diet, Drugs and Surgery for Weight Loss,” 2008; Yanovski & Yanovski, 2014).

6. Conclusão

A obesidade apresenta-se nos dias de hoje como um grave problema de saúde pública, com elevados custos associados, com grande prevalência um pouco por todo o globo e ainda relacionada com um aumento do risco cardiovascular, com vários autores a considera-la uma “epidemia”.

O primeiro passo para o controlo do peso corporal é tentar alterar os hábitos de vida dos doentes obesos, mas os resultados das dietas hipocalóricas e o aumento da intensidade do exercício físico, por si só, produzem pobres perdas de peso e geralmente estas ocorrem a curto-prazo. É, pois, um pouco surpreendente que o único fármaco indicado para o controlo da obesidade na Europa seja o orlistato e que nos Estados Unidos só se encontrem comercializados quatro fármacos para esta indicação (orlistato, lorcaserin e as combinações fentermina/topiramato e naltrexona/bupropiom), após a retirada do mercado ou abandono dos estudos de um número considerável de fármacos, devido ao grande número ou à severidade dos efeitos adversos reportados.

O desenvolvimento de novos fármacos contra a obesidade continua a ser um desafio, embora um grande número de candidatos e de alvos terapêuticos estejam a ser explorados. O liraglutide, cetilistato e tesofensina já se encontram em fases finais de desenvolvimento clínico.

Actualmente, esta doença deve deixar de ser vista apenas como consequência de uma falta de vontade ou gosto por ingestão de alimentos, mas sim como uma patologia de etiologia genética e com várias implicações no sistema nervoso central.

A obesidade é uma doença preocupante e em acentuado desenvolvimento, que necessita de uma investigação activa e orientada para os resultados, que possa conduzir a desenvolvimentos significativos na farmacoterapia para o tratamento desta doença.

O farmacêutico, enquanto promotor e educador para a saúde e ocupando um lugar distinto junto das populações, deve incentivar a medição do IMC, avaliação do risco cardiovascular e alertar para a importância de uma alimentação equilibrada e a prática de actividade física.

BIBLIOGRAFIA

- Abolfathi, Z., Couture, J., Vallée, F., LeBel, M., Tanguay, M., & Masson, E. (2004). A pilot study to evaluate the pharmacokinetics of sibutramine in healthy subjects under fasting and fed conditions. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 7(3), 345–9. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15576015>
- Afkhami-Ardekani, M., & Sedghi, H. (2005). Effect of fluoxetine on weight reduction in obese patients. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 20(1), 135–8. doi:10.1007/BF02893059
- Allison, D. B., Gadde, K. M., Garvey, W. T., Peterson, C. a, Schwiers, M. L., Najarian, T., ... Day, W. W. (2011). Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity*, 20(2), 330–42. doi:10.1038/oby.2011.330
- Al-Suwailem, A. K., Al-Tamimi, A. S., Al-Omar, M. A., & Al-Suhbani, M. S. (2006). Safety and Mechanism of Action of Orlistat (Tetrahydrolipstatin) as the First Local Antiobesity Drug. *Journal of Applied Sciences Research*, 2(4), 205–208. Disponível em <http://repository.ksu.edu.sa/jspui/handle/123456789/2280>
- Amylin Pharmaceuticals, & Takeda Pharmaceutical Company Limited. (2011). Amylin and Takeda Discontinue Development of Pramlintide/Metreleptin Combination Treatment for Obesity Following Commercial Reassessment of the Program. Disponível em http://www.takeda.com/news/2011/20110805_3889.html
- Apovian, C. M., Aronne, L., Rubino, D., Still, C., Wyatt, H., Burns, C., ... Dunayevich, E. (2013). A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity*, 21(5), 935–43. doi:10.1002/oby.20309
- Araújo, J. R., & Martel, F. (2012). Sibutramine effects on central mechanisms regulating energy homeostasis. *Current Neuropharmacology*, 10(1), 49–52. doi:10.2174/157015912799362788
- AstraZeneca. (2009). Study to Examine Safety, Tolerability, and Effect on Body Weight of Metreleptin Administered in Conjunction With Pramlintide in Obese and Overweight Subjects. *ClinicalTrials.gov*. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00673387?term=NCT00673387&rank=1>
- Astrup, A., Madsbad, S., Breum, L., Jensen, T. J., Kroustrup, J. P., & Larsen, T. M. (2008). Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 372(9653), 1906–1913. doi:10.1016/S0140-6736(08)61525-1

- Astrup, A., & Toubro, S. (2001). When, for whom and how to use sibutramine? [Abstract]. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(4), S2–7. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17712121>
- Bae, S. K., Cao, S., Seo, K.-A., Kim, H., Kim, M.-J., Shon, J.-H., ... Shin, J.-G. (2008). Cytochrome P450 2B6 catalyzes the formation of pharmacologically active sibutramine (N-{1-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-3-methylbutyl}-N,N-dimethylamine) metabolites in human liver microsomes. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 36(8), 1679–88. doi:10.1124/dmd.108.020727
- Ballinger, A. (2000). Orlistat in the treatment of obesity [Abstract]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 1(4), 841–847. doi:10.1517/14656566.1.4.841
- Bello, N. T., & Liang, N.-C. (2011). The use of serotonergic drugs to treat obesity--is there any hope? *Drug Design, Development and Therapy*, 5(12), 95–109. doi:10.2147/DDDT.S11859
- Beyea, M. M., Garg, A. X., & Weir, M. A. (2012). Does Orlistat Cause Acute Kidney Injury? *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 3(2), 53–57. Disponível em http://www.medscape.com/viewarticle/761299_3
- Billes, S. K., Sinnayah, P., & Cowley, M. a. (2014). Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacological Research*, 84, 1–11. doi:10.1016/j.phrs.2014.04.004
- Brashier, D. B. S., Sharma, a K., Dahiya, N., Singh, S. K., & Khadka, A. (2014). Lorcaserin: A novel antiobesity drug. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 5(2), 175–8. doi:10.4103/0976-500X.130158
- Bray, G. A. (2004). Medical consequences of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(6), 2583–9. doi:10.1210/jc.2004-0535
- Butler, H., & Korbonits, M. (2009). Cannabinoids for clinicians: the rise and fall of the cannabinoid antagonists. *European Journal of Endocrinology*, 161(5), 655–62. doi:10.1530/EJE-09-0511
- Campolargo, A. M. C. (2008). Tratamento Farmacológico da Obesidade. *HDSInForma*, 25.
- Chan, J. L., Roth, J. D., & Weyer, C. (2009). It takes two to tango: combined amylin/leptin agonism as a potential approach to obesity drug development. *Journal of Investigative Medicine : The Official Publication of the American Federation for Clinical Research*, 57(7), 777–83. doi:10.231/JIM.0b013e3181b91911
- Christensen, R., Kristensen, P. K., Bartels, E. M., Bliddal, H., & Astrup, A. (2007). Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of

- randomised trials. *Lancet*, 370(9600), 1706–13. doi:10.1016/S0140-6736(07)61721-8
- Considine, R. V., Sinha, M. K., Heiman, M. L., Kriauciunas, A., Stephens, T. W., Nyce, M. R., ... Bauer, T. L. (1996). Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *The New England Journal of Medicine*, 334(5), 292–5. doi:10.1056/NEJM199602013340503
- Cosentino, G., Conrad, A. O., & Uwaifo, G. I. (2013). Phentermine and topiramate for the management of obesity: a review. *Drug Design, Development and Therapy*, 7, 267–78. doi:10.2147/DDDT.S31443
- Costa, D., Barbalho, M. C., Miguel, G. P. S., Forti, E. M. P., & Azevedo, J. L. M. C. (2008). The impact of obesity on pulmonary function in adult women. *Clinics*, 63(6), 719–724. doi:10.1590/S1807-59322008000600002
- Day, C., & Bailey, C. J. (2002). Sibutramine update. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 2(5), 392–397. doi:10.1177/14746514020020050901
- Després, J.-P., Golay, A., & Sjöström, L. (2005). Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *The New England Journal of Medicine*, 353(20), 2121–34. doi:10.1056/NEJMoa044537
- Di Marzo, V., & Matias, I. (2005). Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature Neuroscience*, 8(5), 585–9. doi:10.1038/nn1457
- Diet, Drugs and Surgery for Weight Loss. (2008). *Treatment Guidelines from The Medical Letter*, 6(68), 23–30. Disponível em <https://pediatrics.med.unc.edu/education/recruit/files/obesity3.pdf>
- Díez, J. J., & Iglesias, P. (2003). The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *European Journal of Endocrinology*, 148(3), 293–300. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12611609>
- Direcção Geral de Saúde. (2005). *Programa Nacional de Combate à Obesidade. Notas Históricas*. Disponível em <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i008253.pdf>
- Direcção Geral de Saúde. (2007). *Obesidade: uma doença crónica ainda desconhecida*. Disponível em <http://www.dgs.pt/?cr=10959>
- Dong, C., Sanchez, L. E., & Price, R. A. (2004). Relationship of obesity to depression: a family-based study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 28(6), 790–5. doi:10.1038/sj.ijo.0802626
- Drew, B. S., Dixon, A. F., & Dixon, J. B. (2007). Obesity management: update on orlistat. *Vascular Health and Risk Management*, 3(6), 817–21.

- Dwoskin, L. P., Rauhut, A. S., King-Pospisil, K. a., & Bardo, M. T. (2006). Review of the pharmacology and clinical profile of bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent. *CNS Drug Reviews*, 12(3-4), 178–207. doi:10.1111/j.1527-3458.2006.00178.x
- Eckel, R. H., Kahn, S. E., Ferrannini, E., Goldfine, A. B., Nathan, D. M., Schwartz, M. W., ... Smith, S. R. (2011). Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(6), 1654–63. doi:10.1210/jc.2011-0585
- Erond, N., Gantz, I., Musser, B., Suryawanshi, S., Mallick, M., Addy, C., ... Heymsfield, S. B. (2006). Neuropeptide Y5 receptor antagonism does not induce clinically meaningful weight loss in overweight and obese adults. *Cell Metabolism*, 4(4), 275–82. doi:10.1016/j.cmet.2006.08.002
- European Medicines Agency. (2012). European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of orlistat-containing medicines - Existing information on potential very rare liver-related side effects to be harmonised. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/02/WC500122878.pdf
- European Medicines Agency. (2013). Withdrawal of the marketing authorisation application for Belviq (lorcaserin). Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143811.pdf
- FDA approves weight-management drug Contrave. (2014). Disponível em <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm413896.htm>
- FDA Issues Complete Response to New Drug Application for Contrave for the Management of Obesity. (2011). Disponível em http://www.drugs.com/nda/contrave_110201.html
- Ferreira, A. C. M. (2008). *Obesidade e papel da Leptina e Grelina na sua patogénese - possíveis implicações futuras na terapêutica (Tese de Mestrado)*. Universidade da Beira Interior.
- Fidler, M. C., Sanchez, M., Raether, B., Weissman, N. J., Smith, S. R., Shanahan, W. R., & Anderson, C. M. (2011). A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(10), 3067–77. doi:10.1210/jc.2011-1256
- Fiúza, M., Cortez-Dias, N., Martins, S., & Belo, A. (2008). Síndrome Metabólica em Portugal : Prevalência e Implicações no Risco Cardiovascular - Resultados do Estudo VALSIM. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 27(12), 1495–1529. Disponível em www.spc.pt/dl/rpc/artigos/1005.pdf

- Friedman, J. M. (2009). Leptin at 14 y of age : an ongoing story. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(3), 973–979. doi:10.3945/ajcn.2008.26788B.1
- Gadde, K. M., Allison, D. B., Ryan, D. H., Peterson, C. A., Troupin, B., Schwiers, M. L., & Day, W. W. (2011). Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [Abstract]. *The Lancet*, 377(9774), 1341 – 1352. doi:10.1016/S0140-6736(11)60205-5
- Gadde, K. M., Francis, D. M., Wagner, H. R., & Krishnan, K. R. R. (2003). Zonisamide for Weight Loss in Obese Adults - A Randomized Controlled Trial. *The Journal of the American Medical Association*, 289(14), 1820–1825. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3753218/>
- Gadde, K. M., Yonish, G. M., Foust, M. S., & Wagner, H. R. (2007). Combination therapy of zonisamide and bupropion for weight reduction in obese women: a preliminary, randomized, open-label study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(8), 1226–9. Disponível em <http://abbmcertification.org/inc/assets/articles/Combination Zonisamide & Bupropion for Obesity.pdf>
- Gantz, I., Erond, N., Mallick, M., Musser, B., Krishna, R., Tanaka, W. K., ... Amatruda, J. M. (2007). Efficacy and safety of intranasal peptide YY3-36 for weight reduction in obese adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(5), 1754–7. doi:10.1210/jc.2006-1806
- Garber, A. J. (2011). Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care*, 34(2), S279–84. doi:10.2337/dc11-s231
- Garvey, W. T. (2013). Phentermine and topiramate extended-release: a new treatment for obesity and its role in a complications-centric approach to obesity medical management. *Expert Opinion on Drug Safety*, 12(5), 741–56. doi:10.1517/14740338.2013.806481
- Garvey, W. T., Ryan, D. H., Look, M., Gadde, K. M., Allison, D. B., Peterson, C. A., ... Bowden, C. H. (2012). Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine / topiramate in obese and overweight adults (SEQUENCE): a randomized , placebo-controlled , phase 3 extension study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(2), 297–308. doi:10.3945/ajcn.111.024927
- GlaxoSmithKline. (2011). A single-blind, randomized, placebo controlled, two-period crossover fMRI study to investigate the effects of the D3 antagonist GSK598809 on neural and behavioural responses to food reward and reinforcement after a single oral dose of GSK598809 in overwei. Disponível em <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/109710#ps>

- Greenway, F. L., Fujioka, K., Plodkowski, R. a, Mudaliar, S., Guttadauria, M., Erickson, J., ... Dunayevich, E. (2010). Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 376(9741), 595–605. doi:10.1016/S0140-6736(10)60888-4
- Gustafson, A., King, C., & Jose, A. (2013). Lorcaserin (Belviq) In the Treatment of Obesity. *Pharmacy and Therapeutics*, 38(9), 525–531. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828930/>
- Halford, J. C. G. (2006). Pharmacotherapy for obesity. *Appetite*, 46(1), 6–10. doi:10.1016/j.appet.2005.07.010
- Halpern, B., Faria, a M., & Halpern, A. (2011). Bupropion/naltrexone fixed-dose combination for the treatment of obesity. *Drugs of Today*, 47(8), 575–81. doi:10.1358/dot.2011.47.8.1617339
- Hansen, D. L., Toubro, S., Stock, M. J., Macdonald, I. a, & Astrup, A. (1998). Thermogenic effects of sibutramine in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 68(6), 1180–6. Disponível em <http://ajcn.nutrition.org/content/68/6/1180.long>
- Hansen, H. H., Hansen, G., Tang-Christensen, M., Larsen, P. J., Axel, A. M. D., Raben, A., & Mikkelsen, J. D. (2010). The novel triple monoamine reuptake inhibitor tesofensine induces sustained weight loss and improves glycemic control in the diet-induced obese rat: Comparison to sibutramine and rimonabant. *European Journal of Pharmacology*, 636(1-3), 88–95. doi:10.1016/j.ejphar.2010.03.026
- Harrold, J. a, Dovey, T. M., Blundell, J. E., & Halford, J. C. G. (2012). CNS regulation of appetite. *Neuropharmacology*, 63(1), 3–17. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.01.007
- Hartmann, D., Güzelhan, C., Zuiderwijk, P. B. M., & Odink, J. (1996). Lack of interaction between orlistat and oral contraceptives [Abstract]. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 50(5), 421–424. doi:10.1007/s002280050134
- Haslam, D. W., & James, W. P. T. (2005). Obesity. *Lancet*, 366(9492), 1197–209. doi:10.1016/S0140-6736(05)67483-1
- Hauptman, J. B., Jeunet, F. S., & Hartmann, D. (1992). Initial studies in humans with the novel gastrointestinal lipase inhibitor Ro 18-0647 (tetrahydrolipstatin). *The American Journal of Clinical Nutrition*, 55(1 Suppl), 309S–313S.
- Haworth, C. M. A., Plomin, R., Carnell, S., & Wardle, J. (2008). Childhood obesity: genetic and environmental overlap with normal-range BMI. *Obesity*, 16(7), 1585–90. doi:10.1038/oby.2008.240
- Heal, D. J., Gosden, J., & Smith, S. L. (2012). What is the prognosis for new centrally-acting anti-obesity drugs? *Neuropharmacology*, 63(1), 132–46. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.01.017

- Hollander, P., Gupta, A. K., Plodkowski, R., Greenway, F., Bays, H., Burns, C., ... Fujioka, K. (2013). Effects of Naltrexone Sustained-Release/Bupropion Sustained-Release Combination Therapy on Body Weight and Glycemic Parameters in Overweight and Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 36(12), 4022–4029. doi:10.2337/dc13-0234
- Hoogwerf, B. J., Doshi, K. B., & Diab, D. (2008). Pramlintide, the synthetic analogue of amylin: physiology, pathophysiology, and effects on glycemic control, body weight, and selected biomarkers of vascular risk. *Vascular Health and Risk Management*, 4(2), 355–62. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2496974/>
- Howland, R. H. (2012). Off-Label Medication Use. [Abstract]. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 50(9), 11–13. doi:10.3928/02793695-20120807-05
- Hughes, T. E., Kim, D. D., Marjason, J., Proietto, J., Whitehead, J. P., & Vath, J. E. (2013). Ascending dose-controlled trial of beloranib, a novel obesity treatment for safety, tolerability, and weight loss in obese women. *Obesity*, 21(9), 1782–8. doi:10.1002/oby.20356
- Infarmed. (2001). Gravidez e utilização segura de fármacos. *Boletim de Farmacovigilância*, 5(2).
- Infarmed. (2007). Circular Informativa nº 122/CD. Acomplia - Recomendação de não utilização em doentes em tratamento com antidepressivos ou com depressão grave.
- Infarmed. (2008). Circular Informativa nº 175/CD. Acomplia – Recomendação para a suspensão da AIM.
- Infarmed. (2010). Deliberação N.º 79/CD/2010.
- Infarmed. (2012). *Orlistato - Relação benefício-risco positiva no tratamento de doentes obesos ou com excesso de peso - Circular Informativa nº 039/CD*. Disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/docs/1/8666650.PDF>
- Infarmed. (2013). Prontuário Terapêutico.
- Jackson, H. C., Bearham, M. C., Hutchins, L. J., Mazurkiewicz, S. E., Needham, A. M., & Heal, D. J. (1997). Investigation of the mechanisms underlying the hypophagic effects of the 5-HT and noradrenaline reuptake inhibitor, sibutramine, in the rat. *British Journal of Pharmacology*, 121, 1613–1618. doi:10.1038/sj.bjp.0701311
- James, W. P. T., Caterson, I. D., Coutinho, W., Finer, N., Gaal, L. F. Van, Maggioni, A. P., ... Renz, C. L. (2010). Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. *The New England Journal of Medicine*, 363(10), 905–917. doi:10.1056/NEJMoa1003114
- Joharapurkar, A. a, Dhanesha, N. a, & Jain, M. R. (2014). Inhibition of the methionine aminopeptidase 2 enzyme for the treatment of obesity. *Diabetes, Metabolic*

- Syndrome and Obesity : Targets and Therapy*, 7, 73–84.
doi:10.2147/DMSO.S56924
- Kang, J. G., & Park, C.-Y. (2012). Anti-Obesity Drugs: A Review about Their Effects and Safety. *Diabetes & Metabolism Journal*, 36(1), 13–25.
doi:10.4093/dmj.2012.36.1.13
- Kennett, G. a, & Clifton, P. G. (2010). New approaches to the pharmacological treatment of obesity: can they break through the efficacy barrier? *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 97(1), 63–83. doi:10.1016/j.pbb.2010.07.020
- Khan, A. (2004). Prevalence and Etiology of Obesity - An Overview. *Pakistan Journal of Nutrition*, 3(1), 14–25. doi:10.3923/pjn.2004.14.25
- Kievit, P., Halem, H., Marks, D. L., Dong, J. Z., Glavas, M. M., Sinnayah, P., ... Culler, M. D. (2013). Chronic treatment with a melanocortin-4 receptor agonist causes weight loss, reduces insulin resistance, and improves cardiovascular function in diet-induced obese rhesus macaques. *Diabetes*, 62(2), 490–7. doi:10.2337/db12-0598
- Kiortsis, D. N. (2013). A review of the metabolic effects of controlled-release Phentermine/Topiramate. *Hormones*, 12(4), 507–16.
doi:10.14310/horm.2002.1438
- Koenig, S. M. (2001). Pulmonary complications of obesity [Abstract]. *American Journal of the Medical Sciences*, 321(4), 249–279. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11307867>
- Könner, A. C., & Brüning, J. C. (2012). Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders. *Cell Metabolism*, 16(2), 144–52.
doi:10.1016/j.cmet.2012.07.004
- Kopelman, P., Bryson, A., Hickling, R., Rissanen, A., Rossner, S., Toubro, S., & Valensi, P. (2007). Cetilistat (ATL-962), a novel lipase inhibitor: a 12-week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients. *International Journal of Obesity*, 31(3), 494–9. doi:10.1038/sj.ijo.0803446
- Kopelman, P., Groot, G. D. H., Rissanen, A., Rossner, S., Toubro, S., Palmer, R., ... Hickling, R. I. (2010). Weight loss, HbA1c reduction, and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics: comparison with orlistat (Xenical). *Obesity*, 18(1), 108–15. doi:10.1038/oby.2009.155
- Li, M.-F., & Cheung, B. M. (2011). Rise and fall of anti-obesity drugs. *World Journal of Diabetes*, 2(2), 19–23. doi:10.4239/wjd.v2.i2.19
- Lonneman, D. J., Rey, J. A., & McKee, B. D. (2013). Phentermine/Topiramate extended-release capsules (qsymia) for weight loss. *P & T : A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 38(8), 446–52. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3814438/pdf/ptj3808446.pdf>

- Lorenz, M., Evers, A., & Wagner, M. (2013). Recent progress and future options in the development of GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(14), 4011–8. doi:10.1016/j.bmcl.2013.05.022
- Maayan, L., Vakhrusheva, J., & Correll, C. U. (2010). Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 35(7), 1520–30. doi:10.1038/npp.2010.21
- MacWalter, R. S., Fraser, H. W., & Armstrong, K. M. (2003). Orlistat enhances warfarin effect. [Abstract]. *Annals of Pharmacotherapy*, 37(4), 510–512. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12659605>
- Makowski, C. T., Gwinn, K. M., & Hurren, K. M. (2011). Naltrexone/bupropion: an investigational combination for weight loss and maintenance. *Obesity Facts*, 4(6), 489–94. doi:10.1159/000335352
- Mancini, M. C., & Halpern, A. (2002). Tratamento Farmacológico da Obesidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 46(5), 497–513. doi:10.1590/S0004-27302002000500003
- Manning, S., Pucci, A., & Finer, N. (2014). Pharmacotherapy for obesity: novel agents and paradigms. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 5(3), 135–48. doi:10.1177/2040622314522848
- Mantzoros, C. S., Magkos, F., Brinkoetter, M., Sienkiewicz, E., Dardeno, T. a, Kim, S.-Y., ... Koniaris, A. (2011). Leptin in human physiology and pathophysiology. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 301(4), E567–84. doi:10.1152/ajpendo.00315.2011
- Margulis, A. V, Mitchell, A. a, Gilboa, S. M., Werler, M. M., Mittleman, M. a, Glynn, R. J., & Hernandez-Diaz, S. (2012). Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 207(5), 405.e1–7. doi:10.1016/j.ajog.2012.07.008
- Marques-Lopes, I., Marti, A., & Mart, A. (2004). Aspectos genéticos da obesidade. *Revista de Nutrição*, 17(3), 327–338. doi:10.1590/S1415-52732004000300006
- McDonagh, M. S., Selph, S., Ozpinar, A., & Foley, C. (2014). Systematic Review of the Benefits and Risks of Metformin in Treating Obesity in Children Aged 18 Years and Younger [Abstract]. *JAMA Pediatrics*, 168(2), 178–184. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.4200.
- Mercer, S. L. (2011). ACS chemical neuroscience molecule spotlight on Contrave. *ACS Chemical Neuroscience*, 2(9), 484–6. doi:10.1021/cn200076y
- Merlino, D., Blomain, E., Aing, A., & Waldman, S. (2014). Gut-Brain Endocrine Axes in Weight Regulation and Obesity Pharmacotherapy. *Journal of Clinical Medicine*, 3(3), 763–794. doi:10.3390/jcm3030763

- Misra, M. (2013). Obesity pharmacotherapy: current perspectives and future directions. *Current Cardiology Reviews*, 9(1), 33–54. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3584306/pdf/CCR-9-33.pdf>
- Monami, M., Dicembrini, I., Marchionni, N., Rotella, C. M., & Mannucci, E. (2012). Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Experimental Diabetes Research*, 2012, 672658. doi:10.1155/2012/672658
- Myers, M. G., Leibel, R. L., Seeley, R. J., & Schwartz, M. W. (2010). Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(11), 643–651. doi:10.1016/j.tem.2010.08.002
- Nammi, S., Koka, S., Chinnala, K. M., & Boini, K. M. (2004). Obesity: an overview on its current perspectives and treatment options. *Nutrition Journal*, 3(3). doi:10.1186/1475-2891-3-3
- National Heart Lung and Blood Institute. (1998). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. (pp. 42–55). Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2004/#A229>
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2014). The Effects of Exenatide (Byetta) on Energy Expenditure and Weight Loss in Nondiabetic Obese Subjects. *ClinicalTrials.gov*. Disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00856609?term=exenatide+obesity&rank=4>
- Neff, L. M., & Kushner, R. F. (2010). Emerging role of GLP-1 receptor agonists in the treatment of obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy*, 3, 263–73. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3047971/pdf/dmso-3-263.pdf>
- NeuroSearch. (s.d.). Clinical Programmes. Disponível em <http://neurosearch.com/Default.aspx?ID=8175>
- Nisoli, E., & Carruba, M. O. (2003). A Benefit-Risk Assessment of Sibutramine in the Management of Obesity [Abstract]. *Drug Safety*, 26(14), 1027–1048. doi:10.2165/00002018-200326140-00004
- Norgine BV, & Takeda Pharmaceutical Company Limited. (2012). Takeda Submits a New Drug Application for Cetilistat (Development Code: ATL-962) in Japan for the Treatment of Obesity with Complications. Disponível em http://www.takeda.com/news/2012/20121030_4004.html
- Novo Nordisk. (s.d.). R&D Pipeline. Disponível em http://www.novonordisk.com/investors/rd_pipeline/rd_pipeline.asp?showid=4
- O'Meara, S., Riemsma, R., Shirran, L., Mather, L., & ter Riet, G. (2001). A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of orlistat in

- the management of obesity. *Health Technology Assessment*, 5(18), 1–81. doi:10.3310/hta5180
- O’Neil, P. M., Smith, S. R., Weissman, N. J., Fidler, M. C., Sanchez, M., Zhang, J., ... Shanahan, W. R. (2012). Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity*, 20(7), 1426–36. doi:10.1038/oby.2012.66
- OBEcure Ltd. (2007). The Effect of Betahistine on Body Weight in Obese Subjects. *ClinicalTrials.gov*. Disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00409305?term=betahistine+obesity&rank=2>
- OBEcure Ltd. (2009). Efficacy Study of Betahistine on Body Weight in Obese Female Subjects. *ClinicalTrials.gov*. Disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00748436?term=betahistine+obesity&rank=1>
- Obesity. (2013). *Fact Sheet N° 311*. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- OECD. (2012). Overweight and obesity among adults. In *Health at a Glance: Europe 2012*. OECD Publishing. doi:10.1787/9789264183896-26-en
- Orexigen Resubmits Contrave New Drug Application. (2013). Disponível em http://www.drugs.com/nda/contrave_131211.html
- Orexigen Therapeutics. (2009). Orexigen(R) Therapeutics Phase 2b Trial for Empatic(TM) Meets Primary Efficacy Endpoint Demonstrating Significantly Greater Weight Loss Versus Comparators in Obese Patients. Disponível em http://ir.orexigen.com/phoenix.zhtml?c=207034&p=irol-newsArticle_print&ID=1336796&highlight=
- Ornellas, T., & Chavez, B. (2011). Naltrexone SR/Bupropion SR (Contrave): A New Approach to Weight Loss in Obese Adults. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 36(5), 255–62. Disponível em http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3138366/pdf/ptj36_5255.pdf
- Pacher, P., Bátkai, S., & Kunos, G. (2006). The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews*, 58(3), 389–462. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2241751/>
- Padwal, R. S., & Majumdar, S. R. (2007). Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet*, 369(9555), 71–7. doi:10.1016/S0140-6736(07)60033-6
- Parker, E., Heek, M. Van, & Stamford, A. (2002). Neuropeptide Y receptors as targets for anti-obesity drug development: perspective and current status [Abstract]. *European Journal of Pharmacology*, 440(2-3), 173–187. doi:10.1016/S0014-2999(02)01427-9

- Pavlik, V., Fajfrova, J., Slovacek, L., & Drahokoupilova, E. (2013). The role of sibutramine in weight reduction. *Bratislava Medical Journal*, 114(3), 155–7. doi:10.4149/BLL_2013_034
- Peeters, A., Barendregt, J. J., Willekens, F., Mackenbach, J. P., Mamun, A. Al, Bonneux, L., & NEDCOM, the N. E. and D. C. of M. R. G. (2003). Obesity in Adulthood and Its Consequences for Life Expectancy: A Life-Table Analysis. *Annals of Internal Medicine*, 138(1), 24–32. doi:10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00008
- Pertwee, R. G. (2006). The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *International Journal of Obesity*, 30(1), S13–8. doi:10.1038/sj.ijo.0803272
- Pfizer. (2011). A Study Of Gastrointestinal Tolerability Of PF05212389 In Obese Subjects. *ClinicalTrials.gov*. Disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01472848?term=OAP-189&rank=2>
- Pi-Sunyer, F. X., Aronne, L. J., Heshmati, H. M., Devin, J., & Rosenstock, J. (2006). Effect of Rimonabant , a Cannabinoid-1 Receptor Blocker, on Weight and Cardiometabolic Risk Factors in Overweight or Obese Patients - RIO-North America: A Randomized Clinical Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 295(7), 761–776. doi:10.1001/jama.295.7.761
- Powell, A. G., Apovian, C. M., & Aronne, L. J. (2011). New drug targets for the treatment of obesity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 90(1), 40–51. doi:10.1038/clpt.2011.82
- Powell, A. G., Apovian, C. M., & Aronne, L. J. (2012). The combination of phentermine and topiramate is an effective adjunct to diet and lifestyle modification for weight loss and measures of comorbidity in overweight or obese adults with additional metabolic risk factors. *Evidence-Based Medicine*, 17(1), 14–5. doi:10.1136/ebm.2011.100103
- Pray, W. S. (2007). New Nonprescription Weight Loss Product. *US Pharmacist*, 32(10), 10–15. Disponível em http://www.medscape.com/viewarticle/564709_2
- Racette, S. B., Deusinger, S. S., Robert, H., & Deusinger, R. H. (2003). Obesity: Overview of Prevalence, Etiology, and Treatment. *Journal of the American Physical Therapy Association*, 83(3), 276–288. Disponível em <http://ptjournal.apta.org/content/83/3/276.full.pdf+html>
- Rahilly, S. O. (1997). Science, medicine, and the future. Non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm. *British Medical Journal*, 314(7085), 955–959. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2126397/>
- Ravussin, E., Smith, S. R., Mitchell, J. a, Shringarpure, R., Shan, K., Maier, H., ... Weyer, C. (2009). Enhanced weight loss with pramlintide/metreleptin: an integrated neurohormonal approach to obesity pharmacotherapy. *Obesity*, 17(9), 1736–43. doi:10.1038/oby.2009.184

- Redman, L. M., & Ravussin, E. (2010). Lorcaserin for the treatment of obesity. *Drugs Today*, 46(12), 901–10. doi:10.1358/dot.2010.46.12.1556433
- Resumo das Características do Medicamento Reductil®. (2006).
- Resumo das Características do Medicamento Xenical®. (s.d.). Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000154/WC500058428.pdf
- Rhythm Pharmaceuticals. (2013). Rhythm Initiates Clinical Trial of RM-493 for Obesity Caused by Genetic Variant. Disponível em http://www.rhythmtx.com/NEWS/releases/2013_0924_Rhythm_RM-493_MC4R-Deficiency_Trial.html
- Rosenstock, J., Hollander, P., Chevalier, S., & Iranmanesh, A. (2008). SERENADE : The Study Evaluating Rimonabant Efficacy in Drug-Naive Diabetic Patients. *Diabetes Care*, 31(11), 2169–2176. doi:10.2337/dc08-0386.
- Rössner, S., Sjöström, L., Noack, R., Meinders, E., & Nosedá, G. (2000). Weight Loss , Weight Maintenance , and Improved Cardiovascular Risk Factors after 2 Years Treatment with Orlistat for Obesity. *Obesity Research*, 8(1), 49–61. doi:10.1038/oby.2000.8
- Roth, J. D., Roland, B. L., Cole, R. L., Trevaskis, J. L., Weyer, C., Koda, J. E., ... Baron, A. D. (2008). Leptin responsiveness restored by amylin agonism in diet-induced obesity: evidence from nonclinical and clinical studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(20), 7257–62. doi:10.1073/pnas.0706473105
- Rucker, D., Padwal, R., Li, S. K., Curioni, C., & Lau, D. C. W. (2007). Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *British Medical Journal*, 335(7631), 1194–9. doi:10.1136/bmj.39385.413113.25
- Rythm Metabolic. (2012). Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Rm-493 in Obese Patients. *ClinicalTrials.gov*. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01749137?term=rm-493&rank=1>
- Rythm Metabolic. (2014). Phase 1b/2a Study to Evaluate Safety and Efficacy of RM-493 in Obese Patients. *ClinicalTrials.gov*. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02041195?term=rm-493&rank=2>
- Sam, A. H., Salem, V., & Ghatei, M. a. (2011). Rimonabant: From RIO to Ban. *Journal of Obesity*, 2011, 432607. doi:10.1155/2011/432607
- Scheen, A. J. (2011). Sibutramine on cardiovascular outcome. *Diabetes Care*, 34(2), S114–9. doi:10.2337/dc11-s205
- Sharma, A. M. (2003). Obesity and cardiovascular risk. *Growth Hormone & IGF Research*, 13, S10–S17. doi:10.1016/S1096-6374(03)00047-9

- Sharma, M. K., Murumkar, P. R., Kanhed, A. M., Giridhar, R., & Yadav, M. R. (2014). Prospective therapeutic agents for obesity: molecular modification approaches of centrally and peripherally acting selective cannabinoid 1 receptor antagonists. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 79, 298–339. doi:10.1016/j.ejmech.2014.04.011
- Shin, J. H., & Gadde, K. M. (2013). Clinical utility of phentermine/topiramate (Qsymia™) combination for the treatment of obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy*, 6, 131–9. doi:10.2147/DMSO.S43403
- Silva, A. J., Mourão-Carvalho, M. I., Reis, V. M., Mota, M. P., Garrido, N. D., Pitanga, F., & Marinho, D. (2008). A prevalência do excesso de peso e da obesidade entre crianças portuguesas. *Fitness & Performance Journal*, 7(5), 301–305. doi:10.3900/fpj.7.5.301.p
- Simon, G. E., Ludman, E. J., Linde, J. A., Operskalski, B. H., Ichikawa, L., Rohde, P., ... Jeffery, R. W. (2008). Association between obesity and depression in middle-aged women. *General Hospital Psychiatry*, 30(1), 32–39. doi:10.1016/j.genhosppsych.2007.09.001
- Smith, S. R., Weissman, N. J., Anderson, C. M., Sanchez, M., Chuang, E., Stubbe, S., ... Shanahan, W. R. (2010). Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *The New England Journal of Medicine*, 363(3), 245–56. doi:10.1056/NEJMoa0909809
- Stunkar, A. J., Sørensen, T. I. A., Hanis, C., Teasdale, T. W., Chakraborty, R., Schull, W. J., & Schulsinger, F. (1986). An Adoption Study of Human Obesity. *The New England Journal of Medicine*, 314(4), 193–198. doi:10.1056/NEJM198601233140401
- Takeda Pharmaceutical Company Limited, & Norgine BV. (2013). Norgine and Takeda Announce the New Drug Application Approval of OBLEAN® Tablets 120mg in Japan for the Treatment of Obesity with Complications. Disponível em http://www.takeda.com/news/2013/20130920_5991.html
- Taylor, J. R., Dietrich, E., & Powell, J. (2013). Lorcaserin for weight management. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy*, 6, 209–16. doi:10.2147/DMSO.S36276
- The Lancet. (2006). Curbing the obesity epidemic. *The Lancet*, 367(9522), 1549. doi:10.1016/S0140-6736(06)68664-9
- Torgerson, J. S., Hauptman, J., Boldrin, M. N., & Sjöström, L. (2004). XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. *Diabetes Care*, 27(1), 155–161. doi:doi: 10.2337/diacare.27.1.155
- Troke, R. C., Tan, T. M., & Bloom, S. R. (2014). The future role of gut hormones in the treatment of obesity. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 5(1), 4–14. doi:10.1177/2040622313506730

- Unger, J. (2011). Clinical efficacy of GLP-1 agonists and their place in the diabetes treatment algorithm. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 111(2 Suppl 1), eS2–9. Disponível em http://www.jaoa.osteopathic.org/content/111/2_suppl_1/eS2.full.pdf+html
- Vaisse, C., Clement, K., Durand, E., Hercberg, S., Guy-Grand, B., & Froguel, P. (2000). Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, 106(2), 253–62. doi:10.1172/JCI9238
- Van Bloemendaal, L., Ten Kulve, J. S., la Fleur, S. E., Ijzerman, R. G., & Diamant, M. (2014). Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *The Journal of Endocrinology*, 221(1), T1–16. doi:10.1530/JOE-13-0414
- Van Gaal, L. F., Rissanen, A. M., Scheen, A. J., Ziegler, O., & Rössner, S. (2005). Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*, 365(9468), 1389–97. doi:10.1016/S0140-6736(05)66374-X
- Vickers, S. P., & Kennett, G. A. (2005). Cannabinoids and the Regulation of Ingestive Behaviour [Abstract]. *Current Drug Targets*, 6(2), 215–223. doi:10.2174/1389450053174514
- Vilsbøll, T., Christensen, M., Junker, A. E., Knop, F. K., & Gluud, L. L. (2012). Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss : systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *British Medical Journal*, 344(January), 1–11. doi:10.1136/bmj.d7771
- Wadden, T. a, Foreyt, J. P., Foster, G. D., Hill, J. O., Klein, S., O’Neil, P. M., ... Dunayevich, E. (2011). Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity*, 19(1), 110–20. doi:10.1038/oby.2010.147
- Wadden, T. a., Berkowitz, R. I., Sarwer, D. B., Prus-Wisniewski, R., & Steinberg, C. (2001). Benefits of Lifestyle Modification in the Pharmacologic Treatment of Obesity. *Archives of Internal Medicine*, 161(2), 218. doi:10.1001/archinte.161.2.218
- Wannamethee, S. G., & Shaper, A. G. (1999). Weight Change and Duration of Overweight and Obesity in the Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 22(8), 1266–1272. doi:10.2337/diacare.22.8.1266
- Williams, G. (2010). Withdrawal of sibutramine in Europe. *British Medical Journal*, 340(c824), 377. doi:10.1136/bmj.c824
- Witkamp, R. F. (2011). Current and future drug targets in weight management. *Pharmaceutical Research*, 28(8), 1792–818. doi:10.1007/s11095-010-0341-1

- Wooltorton, E. (2002). Obesity drug sibutramine (Meridia): hypertension and cardiac arrhythmias. *Canadian Medical Association Journal*, 166(10), 1307–8. Disponível em <http://www.cmaj.ca/content/166/10/1307.full.pdf+html>
- Wrigley, D. K. (2010). *Investigation of Orlistat as an intervention for obesity and cardiovascular risk factors: A systematic review (Tese de Mestrado)*. Disponível em <http://hdl.handle.net/10034/125056>
- Yang, R., & Barouch, L. a. (2007). Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences. *Circulation Research*, 101(6), 545–59. doi:10.1161/CIRCRESAHA.107.156596
- Yanovski, S. Z., & Yanovski, J. a. (2014). Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 311(1), 74–86. doi:10.1001/jama.2013.281361
- Zafgen. (s.d.-a). Beloranib. Disponível em <http://www.zafgen.com/zafgen/our-approach/beloranib>
- Zafgen. (s.d.-b). Our Science - Mechanism of Action. Disponível em <http://zafgen.com/zafgen/our-approach/the-science>
- Zafgen. (2014). Clinical Trials - Expected Pipeline at the Close of 2014. Disponível em <http://www.zafgen.com/zafgen/clinical-trials>
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 425–432.
- Zhi, J., Melia, A. T., Funk, C., Viger-Chougnet., A., Hopfgartner, G., Lausecker, B., ... Mulligan, M. T. E. (1996). Metabolic Profiles of Minimally Absorbed Orlistat in Obese/Overweight Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 36(11), 1006–1001. doi:10.1177/009127009603601104
- Zhi, J., Moore, R., Kanitra, L., & Mulligan, T. E. (2002). Pharmacokinetic evaluation of the possible interaction between selected concomitant medications and orlistat at steady state in healthy subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, 42(9), 1011–1019. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12211217>
- Zhi, J., Moore, R., Kanitra, L., & Mulligan, T. E. (2003). Effects of orlistat, a lipase inhibitor, on the pharmacokinetics of three highly lipophilic drugs (amiodarone, fluoxetine, and simvastatin) in healthy volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology*, 43(4), 428–435. doi:10.1177/0091270003252236